

Original Article



단일기관에서 진단한 PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) 증후군의 임상양상

신민수 , 최은화 , 한미선

서울대학교 어린이병원 소아청소년과

OPEN ACCESS

Received: Jun 4, 2019
Revised: Aug 27, 2019
Accepted: Sep 17, 2019

Correspondence to
Mi Seon Han

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, the Republic of Korea.
E-mail: msh-0827@hanmail.net

Copyright © 2019 The Korean Society of Pediatric Infectious Diseases

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ORCID iDs

Minsoo Shin
<https://orcid.org/0000-0002-8438-937X>
Eun Hwa Choi
<https://orcid.org/0000-0002-5857-0749>
Mi Seon Han
<https://orcid.org/0000-0002-3896-1400>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author Contributions

Conceptualization: Choi EH, Han MS; Data curation: Shin M; Formal analysis: Shin M; Investigation: Shin M, Han MS; Methodology: Shin M; Writing - original draft: Shin M, Han MS; Writing - review & editing: Choi EH, Han MS.

Clinical Manifestations of PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome from a Single Center

Minsoo Shin , Eun Hwa Choi , Mi Seon Han

Department of Pediatrics, Seoul National University Children's Hospital, Seoul, the Republic of Korea

ABSTRACT

Purpose: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome is a leading cause of periodic fever in children. This study describes the clinical characteristics of PFAPA syndrome in patients from a single center.

Methods: Thirteen children diagnosed with PFAPA syndrome at Seoul National University Children's Hospital were included in this study. Retrospective medical chart reviews were performed.

Results: Among the 13 patients, 8 (61.5%) were male. The median follow-up duration was 3.3 years (range, 10 months–8.3 years). The median age of periodic fever onset was 3 years (range, 1–6 years). All patients had at least 5 episodes of periodic fever and pharyngitis, managed with oral antibiotics, before diagnosis. The median occurrence of fever was every 3.9 weeks and lasted for 4.2 days. All patients had pharyngitis and 12 (92.3%) had cervical lymphadenitis. Blood tests were performed for 12 patients, and no patients had neutropenia. Both the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were elevated at medians of 4.5 mg/dL (range, 0.4–13.2 mg/dL) and 29 mm/hr (range, 16–49 mm/hr), respectively. Throat swab cultures and rapid streptococcal antigen tests were negative. Nine (69.2%) patients received oral prednisolone at a median dose of 0.8 mg/kg, and in 6 (66.7%) patients, fever resolved within a few hours. Three (23.1%) patients received tonsillectomy and adenoidectomy.

Conclusions: PFAPA syndrome should be considered when a child presents with periodic fever along with aphthous stomatitis, pharyngitis, or cervical lymphadenitis. Glucocorticoid administration is effective for fever resolution and can reduce unnecessary use of antibiotics.

Keywords: Fever; Aphthous stomatitis; Pharyngitis; Adenitis; Children

서론

소아에서 주기적 발열을 보이는 가장 흔한 질환인 PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) 증후군은 발열이 반복적, 주기적으로 발생하면서 아프타 구내염과 인두염, 경부 림프절염이 동반되는 질환군이다. 1987년에 원인 불명의 주기적 발열 증후군을 보이는 12명의 소아 환자군들의 임상양상이 기술되었고 대부분의 환자들에서 구강 내 병변이 동반된다는 점에서 2년 뒤에 PFAPA 증후군이라는 명칭이 도입되었다.^{1,2)} 이후 1999년에 PFAPA 증후군의 진단기준이 제시되면서 이 증후군에 대한 보고와 연구가 증가하였다.³⁾ 주로 5세 미만의 연령에서 임상 증상들이 처음 나타나기 시작하는 PFAPA 증후군은, 3-5일 동안 지속되는 고열이 2-8주 간격으로 주기적으로 반복되는 특징을 지닌다.³⁾ 발열이 있는 기간 동안에는 경부 림프절 비대나 아프타 구내염, 인두염이 동반되나, 발열기 사이에는 무증상기를 보이며 환자들은 정상적으로 성장하고 발달한다.

PFAPA 증후군의 임상양상에 대해서는 최근 미국과 유럽에서 다수 보고가 되었고, 약 75.7%의 환자들에서 주증상 이외에 소화기계 증상, 관절통, 발진 등의 다른 증상들도 동반될 수 있으며 주로는 5세 이전에 발병하나, 5세 이후에도 증상이 처음 나타날 수 있다는 것이 알려졌다.^{4,5)} 염증조절복합체의 단백질을 부호화하는 유전자의 변이로 인한 사이토카인 과분비가 배경 기전으로 추측되는 이 증후군은, 환자들이 실제로 다양한 임상 증상을 보일 수가 있음이 밝혀져 최근 들어 기존 진단 기준의 한계점이 제기되고 있다.^{5,6)} 우리나라에서 PFAPA 증후군에 대한 보고는 아직까지는 증례 보고 수준으로 상당히 제한적이다.^{7,8)} 본 연구에서는 국내 한 의료기관에서 진단된 PFAPA 증후군 환자군의 임상양상과 경과에 대하여 문헌고찰과 함께 기술하고자 한다.

방법

본 연구는 2011년 1월부터 2018년 12월까지 서울대학교 어린이병원에서 PFAPA 증후군으로 진단 및 치료받았던 소아 13명을 대상으로 하였다. PFAPA 증후군은 1999년에 Thomas 등³⁾이 제시한 진단 기준을 참고하여 1) 주기적으로 반복되는 38.0°C 이상의 발열이 있으면서 아프타 구내염이나 경부 림프절염, 인후염 중 최소 1가지 이상이 동반되고, 2) 상기도 감염을 포함하여 PFAPA 증후군 외에는 발열을 설명할 만한 다른 원인이 없으며, 3) 주기성 호중구감소증이 없고, 4) 발열기 사이에는 아무 증상 없이 잘 지내며, 5) 정상적으로 성장과 발달을 한 경우에 진단하였다. 후향적 의무기록 조사를 바탕으로 발열 기간과 간격, 발열 시 동반되는 증상과 혈액검사 결과, 치료 및 임상 경과를 분석하였다. PFAPA 증후군으로 진단받은 후 진료를 지속적으로 받지 않은 환자들을 고려하여 2019년 5월에 전화 문진을 하였고, 마지막 진료일 이후의 임상 경과와 환자가 치료를 받았던 경우 치료에 대한 반응을 추가로 확인하였다. 스테로이드 투약과 편도선 및 아데노이드 절제술 여부는 담당 의사의 개인 판단에 따라 시행하였다. 프레드니솔론 0.5-1 mg/kg 또는 그에 상응하는 동일 용량의 스테로이드를 1회 복용한 후 수 시간 이내에 발열이 호전된 경우 스테로이드에 완전한 반응(complete response)으로, 스테로이드 추가 복용 여부와 관계없이 하루 이상 발열이 지속되었으나 스테로이드 복용 전보다 발열 기간이 짧아진 경우 부분적인 반응(partial response)이 있다고 정의하였다. 본 연구는 서울대학교병원 기관윤리심의위원회의 승인으로 연구참여 서면동의 획득을 면제받은 후 수행하였다(Institutional Review Board [IRB] No. 1904-168-1032).

결과

PFAPA 증후군으로 진단된 13명의 소아 환자 중에서 남자는 8명, 여자는 5명이었으며 첫 진단 시 연령의 중앙값은 4세(범위, 3-7세)이었다(Table 1). 환자들을 중앙값 3년 3개월(범위, 10개월-8년 4개월) 동안 추적 관찰하였다. 관찰기간 중 10명의 환자들은 전화 문진을 통하여 장기간의 임상 경과를 확인할 수 있었으나 3명의 환자(patients 1과 5, 13)는 전화 문진으로 추적 관찰이 되지 않았다.

두 명의 환자가 각각 사구체 신염과 특발성 혈소판 감소증의 과거력이 있었으며 그 외 다른 환자들은 특별한 기저 질환이 없었다. 환자들은 모두 PFAPA 증후군의 가족력은 없었으나 한 환자(patient 8)는 아버지와 어머니, 형이 아데노이드 비대가 있었으며 어머니와 형이 아데노이드 수술을 받은 이력이 있었다.

환자들의 주기적 발열이 시작된 연령의 중앙값은 3세(범위, 1-6세)이었다. 모든 환자들은 진단 시까지 최소 5회의 발열기를 경험하였고 항생제를 투약 받았다. PFAPA 증후군으로 진단되고 치료받기 전까지의 추적관찰 기간 동안 발열은 중앙값 4.2일(범위, 2-7일) 동안 지속되었고 중앙값 3.9주(범위, 1-13주)의 간격으로 발생하였다. 모든 환자들에서 발열 시 인두염이 동반되었으며 12명(92.3%)에서 경부 림프절염이 있었다. 아프타 구내염이 관찰되었던 환자는 없었다. 이외의 동반 증상으로는 네 명의 환자에서 두통이 있었고 세 명의 환자에서 복통이 동반되었다. 열성 경련이 두 명의 환자에서 발생하였다. 한 명의 환자에서 눈 주위 부종과 발진(눈 주위, 경부, 체부), 딸기혀가, 한 명의 환자에서 흰색혀가 관찰되었다.

혈액검사는 13명의 환자 중 12명에게서 진단 시 발열 기간 동안 시행되었고, 12명 모두에게서 호중구 감소증은 관찰되지 않았다(Table 2). 다른 한 명의 환자(patient 4)는 진단 전 무증상기에 혈액검사를 시행 받았고 호중구 감소증은 없었다. C-반응 단백질은 12명 모두에게서 중앙

Table 1. Clinical manifestations of 13 patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome

Patient	Sex	Age at fever onset (yr)	Age at diagnosis (yr)	Growth and development	Medical history	Family history	Fever interval (wk)	Fever duration (day)	Accompanying symptoms	Use of PD	Response to PD	T & A	Remission after T & A	Complete fever remission (age)	Follow up duration
1	M	1	4	Normal	-	-	1-4	5	CL, P, N	+	Complete	-	-	Unknown	3 yr
2	M	2	7	Normal	ITP	-	2-4	2-7	CL, P, AP, FS	+	Complete	+	Complete	+ (8 yr)	3 yr
3	M	2	4	Normal	-	-	2-4	5-7	CL, P, R [†] , T [‡]	+	Complete	+	Complete	+ (6 yr)	3 yr 11 mon
4	F	2	7	Normal	-	-	2-7	5-7	CL, P	+	Complete	-	-	-	11 mon
5	F	2	4	Normal	-	-	2-4	3-4	CL, P, FS	+	Unknown	-	-	Unknown	1 yr 2 mon
6	M	3	4	Normal	-	-	2-13	3	CL, P	+	Complete	-	-	+ (5 yr)	8 yr 4 mon
7	F	3	4	Normal	GN	-	4	3-5	CL, P, T [‡]	-	-	+	Partial	-	7 yr 3 mon
8	M	3	3	Normal	-	Adenoid hypertrophy [†]	2-4	3-4	CL, P	+	Partial	-	-	-	2 yr 5 mon
9	M	4	4	Normal	-	-	4	5	CL, P, AP, H	+	Partial	-	-	+ (7 yr)	8 yr 1 mon
10	M	4	4	Normal	-	-	2	3-4	CL, P, H	-	-	-	-	+ (10 yr)	6 yr 8 mon
11	F	4	6	Normal	-	-	1-9	3-4	P, H	+	Complete	-	-	-	3 yr 3 mon
12	F	5	5	Normal	-	-	3-8	2-3	CL, P	-	-	-	-	-	10 mon
13	M	6	6	Normal	-	-	2-4	4-5	CL, P, AP, H	-	-	-	-	Unknown	1 yr 10 mon

Abbreviations: PD, prednisolone; T & A, tonsillectomy and adenoidectomy; CL, cervical lymphadenitis; P, pharyngitis; N, nausea; ITP, idiopathic thrombocytopenic purpura; AP, abdominal pain; FS, febrile seizure; R, rash; T, tongue change; GN, glomerulonephritis; H, headache.

[†]Father, mother, and brother had history of adenoid hypertrophy; [‡]Rash on periorbital, cervical, and trunk area; [‡]Patient 3 and 7 had strawberry and whitish tongue, respectively.

Table 2. Laboratory findings of 13 patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome at the time of diagnosis

Patient	WBC (/μL)	Seg (%)	ANC (/μL)	CRP (mg/dL)	ESR (mm/hr)	Throat swab culture	Throat streptococcus Ag	Respiratory virus PCR
1	19,910	77.4	15,410	3.65	26	Normal flora	Negative	Negative
2	11,880	84.0	9,979	13.19	44	Normal flora	Negative	Negative
3	9,260	55.8	5,172	6.57	33	Normal flora	Negative	N.D.
4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Negative	N.D.
5	17,030	75.4	12,841	2.52	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6	12,890	74.3	9,577	0.43	16	Normal flora	N.D.	Negative
7	10,900	72.0	7,848	12.39	N.D.	Normal flora	Negative	N.D.
8	10,960	59.7	6,543	1.78	25	<i>Moraxella catarrhalis</i>	Negative	Adv, RV, EV*
9	15,240	67.3	10,257	2.38	29	Normal flora	N.D.	N.D.
10	27,150	88.6	24,055	6.29	49	Normal flora	N.D.	Negative
11	9,880	52.3	5,167	3.94	37	N.D.	N.D.	N.D.
12	13,160	76.9	10,120	5.37	17	N.D.	Negative	N.D.
13	13,760	85.0	11,696	4.97	29	Normal flora	N.D.	Negative

Abbreviations: WBC, white blood cell count; Seg, segmented neutrophil; ANC, absolute neutrophil count; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; Ag, antigen; PCR, polymerase chain reaction; N.D., not done; Adv, adenovirus; RV, rhinovirus; EV, enterovirus.

*At the time of diagnosis, the patient did not have any respiratory symptoms.

값 4.5 mg/dL (범위, 0.4–13.2 mg/dL)로 상승해 있었고, 적혈구 침강속도는 검사를 시행한 11명 모두에서 중앙값 29 mm/hr (범위, 16–49 mm/hr)로 상승되어 있었다. 이후 도찰 세균배양 검사는 9명에서 시행되었고, 9명 모두에게서 정상 상재균이 확인되었으며, 그 중 1명(patient 8)에서 *Moraxella catarrhalis*가 동정되었다. A군 사슬알균에 대한 신속항원검사는 7명에서 시행되었고, 모두 음성이었다. 13명의 환자 중 6명의 환자에서 16종 호흡기 바이러스 중합효소 연쇄반응 검사가 시행되었고 이 중 5명에서는 호흡기 바이러스가 검출되지 않았다. 나머지 1명(patient 8)에서 아데노바이러스와 리노바이러스, 엔테로바이러스가 동시 검출되었으나 검사 시행 당시 발열 이외에 호흡기 증상이 동반되지 않았으며, 이후에도 추적관찰 기간 동안 발열이 주기적으로 발생하였다. 혈액배양검사와 소변배양검사는 각각 7명과 4명의 환자에서 시행되었고, 배양검사에서 균이 동정되지 않았다.

PFAPA 증후군으로 진단된 환자들은 진단 후 발열기에 항생제를 투약 받지 않았다. 9명(69.2%)의 환자에서 PFAPA 증후군 진단 후 프레드니솔론이 중앙값 0.8 mg/kg (범위, 0.4–1.1 mg/kg)의 용량으로 투약이 되었고 이 중에서 6명은 완전한 반응을 보였으며 2명에서는 부분적인 반응이 있었다. 나머지 한 명은 프레드니솔론 투약 후 추적관찰이 되지 않아 스테로이드에 대한 반응을 알 수 없었다(Table 1). 13명의 PFAPA 증후군 환자들 중 3명(patients 6과 9, 10)은 5–10세 사이에 자연 관해를 보여 이후 주기적 발열의 재발이 없었다. 다른 3명의 환자들(patients 2와 3, 7)은 편도 및 아데노이드 절제술을 시행 받았고, 이들의 편도 조직에서 림프구성여포과다형성 소견이 관찰되었다. 이 중 2명은 이전에 프레드니솔론을 투약 받았고 프레드니솔론에 대한 완전한 반응을 보였으나, 반복되는 발열로 보호자가 원하거나(patient 2), 코고는 증상 및 수면 무호흡이 동반되어(patient 3) 수술을 시행 받았다. 다른 한 명(patient 7)도 반복되는 발열로 환자의 보호자가 원하여 편도 및 아데노이드 절제술을 시행 받았다. 수술을 시행 받은 3명의 환자들 중 2명은 수술 후 완전한 증상의 관해(complete remission)를 보였다. 다른 한 명은 수술 후에도 발열이 주기적으로 반복되었으나 4주마다 약 3–5일 지속되었던 발열이 연 1–2회의 빈도로 약 2–3일 지속되는 정도로 발열의 빈도가 크게 줄어들고 발열 기간이 짧아지는 부분적인 관해(partial remission)를 보였다. PFAPA 증후군 환자들 중 colchicine이나 cimetidine을 투약 받은 환자는 없었다.

고찰

본 연구에서는 8년 동안 국내 한 의료기관에서 PFAPA 증후군으로 진단된 소아 13명의 임상양상을 분석하였다. 환자들의 첫 증상 발현 연령의 중앙값은 3세이었고 발열은 중앙값 3.9주의 주기로 중앙값 4.2일 동안 지속되었다. 대부분의 환자에서 인두염과 경부 림프절염이 동반되었고 이외 일부에서는 두통이나 복통, 열성 경련, 발진이 함께 발현하였다. 9명(69.2%)의 환자들이 중앙값 0.8 mg/kg의 용량의 경구 프레드니솔론을 투약 받은 후 8명에서 증상이 호전되었고 3명(23.1%)의 환자들은 잦은 재발로 편도와 아데노이드 절제술을 시행 받았다.

본 연구에서 기술된 국내 소아 PFAPA 증후군 환자들의 임상양상은 외국에서 보고된 연구 결과와 비슷하다. 최근에 미국과 유럽에서 대규모 PFAPA 증후군 코호트를 대상으로 수행한 연구에서도 80% 이상의 환자에서 만 5세 이전에 반복적인 발열이 시작되었고 발열은 약 4-4.3주의 간격으로 평균 4-4.1일 동안 지속되었다.^{4,5)} PFAPA 증후군 환자들은 아프타 구내염이나 인후염, 경부 림프절염의 3가지 주증상 이외에도 발열기 동안 다른 증상을 함께 동반하는 경우가 많다. 약 28.2-44.8%의 환자에서 두통이 동반되고 약 41.0-58.5%와 26.7%의 환자에서 각각 경한 복통과 구토가 동반이 될 수 있다.^{4,5)} 본 연구 결과를 포함하여 현재까지 국내에서 보고된 소아 PFAPA 증후군 환자들의 임상양상을 종합하였을 때에도 복통이 약 29.4%에서 동반이 되었고 두통은 약 23.5%, 오심이나 구토는 약 11.8%에서 동반되었다(Table 3).^{7,10)} 한편, 1999년에 Thomas 등³⁾이 처음으로 제시한 PFAPA 증후군의 진단 기준에서는 주기적인 발열이 만 5세 이전에 시작이 되어야 하지만, 이후에 보고된 문헌들에 따르면 실제로 약 10.3-17.1%의 환자가 5세 이후에 증상이 처음으로 나타나기 시작한다.^{4,5)} 본 연구에서도 만 6세에 반복적인 발열이 시작된 환자가 한 명 있었다. 이에 대하여 PFAPA 증후군의 진단 기준에서 연령을 제외시키고 최소 5회 이상의 주기적 발열의 병력이 있는 경우를 포함시키는 것이 최근에 제안되기도 하였다.¹¹⁾ 이렇게 PFAPA 증후군은 주기적인 발열과 함께 세 가지 주증상 중 최소 1가지 이상의 동반 증상이 나타나는 기본적인 임상양상 외에도 다양한 증상과 징후를 동반할 수 있으며, 환자들은 여러 연령에서 증상이 시작될 수 있다.

PFAPA 증후군을 진단할 때 가장 중요한 것은 상기도 감염을 포함하여 소아에서 흔한 바이러스 감염을 감별하는 것이다. PFAPA 증후군 뿐만 아니라 바이러스 감염에서도 발열이 있

Table 3. Clinical manifestations of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome in children reported in Korea*

Clinical manifestation	Patients (n=17)
Pharyngitis	17 (100)
Cervical lymphadenitis	15 (88.2)
Abdominal pain	5 (29.4)
Headache	4 (23.5)
Aphthous stomatitis	3 (17.6)
Nausea or vomiting	2 (11.8)
Febrile seizure	2 (11.8)
Rash	1 (5.9)
Arthralgia	1 (5.9)
General body pain	1 (5.9)
Whitish tongue	1 (5.9)
Strawberry tongue	1 (5.9)

Values are presented as number (%).

*Data from this study, Kang et al.,⁷⁾ Chae et al.,⁸⁾ Hong et al.,⁹⁾ and Song et al.¹⁰⁾

으면서 편도염이 동반될 수가 있다. PFAPA 증후군에서 환자의 발열기 동안에 환자와 밀접 접촉을 하는 부모나 형제 등 다른 가족 구성원은 발열 없이 무증상으로 건강하게 지낸다는 것이 하나의 감별점이 되겠으며, 또한 C-반응 단백질이 상승하고 주기성을 띤다는 것도 차이가 있다.⁴⁾ 자세한 병력 청취를 통하여 흔한 상기도 감염을 감별하는 것이 PFAPA 증후군 환자들에 대한 불필요한 항생제 사용을 줄이는 데에 중요하겠다. 주기성 호중구 감소증의 경우에도 평균 3주의 간격으로 발열이나 구강 궤양이 동반될 수 있으나 호중구가 감소되어 있고 *ELANE* 유전자의 변이가 있다는 점에서 차이가 있다.¹²⁾ 이외 우리나라에서는 극히 드물기는 하지만 familial mediterranean fever (FMF)나 tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS)과 같은 단일유전자 자가면역 발열 증후군을 환자들의 혈통을 고려하여 감별하는 것 또한 중요하다. 터키와 이스라엘을 포함한 지중해 국가에서는 FMF가 1:400에서 1:1,000의 높은 유병률을 보이지만 그 외 미국이나 아시아 국가에서는 드물게 보고가 된다.¹³⁾ 이스라엘에서 보고된 연구에 따르면 PFAPA 증후군으로 진단된 환자 중 약 18.9%가 FMF로 동시에 진단이 되었다.¹⁴⁾ 단일유전자 자가면역 증후군은 만성적으로 진행되는 증후군으로 PFAPA 증후군과는 다르게 증상이 보다 더 규칙하게 나타나고 PFAPA 증후군 환자들에 비해 복통이나 설사, 구토, 발진, 관절통 증상이 더 흔하게 동반된다.¹⁵⁾

PFAPA 증후군은 자가면역 과정으로 발생하는 것으로 생각되어지나 아직 그 기전에 대해 명확하게 밝혀진 바가 없다. 한 연구에 따르면, PFAPA 증후군 환자들은 무증상기에 비해 발열기에 본 연구에서와 같이 호중구 비율이 유의미하게 증가하고 C-반응 단백질과 적혈구 침강 속도, 혈청 아밀로이드 A도 증가한다.⁶⁾ 발열이 있는 기간 동안 염증조절복합체에서의 IL-1 β 분비가 증가하면서 이러한 염증 반응이 나타나는 것으로 보아 PFAPA 증후군은 면역 조절의 장애로 발생할 가능성이 있다. PFAPA 증후군 소아의 편도 조직에서도 발열기에 초기 발달 단계인 T 세포와 CXCL10과 CXCL9, CCL19와 같은 T 세포의 화학유인물질의 단백질 양이 의미 있게 증가하게 된다.¹⁶⁾ 최근 차세대 염기서열 분석법을 시행한 연구에서는 NLRP3 염증조절 복합체를 조절하는 단백질을 부호화하는 *CARD8* 유전자에서 프레임시프트 변이가 발생하면 변이된 *CARD8* 단백질이 NLRP3의 NOD 부위와 작용하지 못함으로써 염증 반응이 과활성화 되어 PFAPA 증후군이 발생한다고 보고하였다.¹⁷⁾ 한편, 14개의 가족을 구성하는 68명의 유전자를 분석한 다른 연구 결과에 따르면 기존에 알려졌던 *NLRP3* 유전자의 V198M 변이를 포함하여 특정 유전자의 변이가 PFAPA 증후군과 연관이 없어 PFAPA 증후군이 단일 유전자에 의한 증후군일 가능성은 적은 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 뿐만 아니라 기존에 염증과 자가염증 질환에 관여하는 것으로 알려져 있는 유전자들이 PFAPA 증후군과 연관성이 없어 PFAPA는 오히려 여러 유전적인 요인과 비유전적인 요인이 복합적으로 작용하면서 나타나는 증후군일 가능성이 있다.

PFAPA 증후군은 특별한 치료 없이도 발병 6개월 이내에 약 20~50%에서 자연적으로 호전될 수가 있다.^{4,19)} 저용량 스테로이드는 PFAPA 증후군 환자에서의 일차치료로 가장 많이 투약이 되며 약 84.1~95%에서 증상을 조절하는 데에 효과가 있다.⁵⁾ 약 1 mg/kg 용량의 스테로이드 투약 시 24시간 이내에 증상 완화를 보이며, 본 연구에서도 스테로이드를 중양값 약 0.8 mg/kg의 용량으로 투약을 받은 69.2%의 환자들에서 증상이 빠르게 호전되었다. 스테로이드는 이처럼 단시간 내에 증상을 호전시키는 데에 효과적이거나, 다음 발열기까지의 간격이 7~14일 정도 짧아질 수가 있다.^{3,4)} 스테로이드를 투약하기 어려운 상황이거나 보호자가 요구하는 경우

에는 편도 절제술을 시행할 수가 있다. 편도 절제술은 1989년에 PFAPA 재발을 예방하는 데에 효과가 있는 것으로 처음으로 보고되었다.²⁰⁾ 그 이후 시행된 연구 결과들에 따르면 편도 절제술을 받은 환자들 중 약 63-100%에서 수술 후 재발 없이 완치가 된다.^{19,21,22)} 본 연구에서는 3명의 환자들이 편도 및 아데노이드 절제술을 시행 받았고 그 중 2명이 수술 후 재발을 보이지 않았다. 스테로이드 투약과 편도 절제술은 PFAPA 증후군의 증상을 호전시키는 데에 의미 있는 차이를 보이지는 않으며, 편도 절제술은 수술의 위험성을 고려하여 선택적으로 시행될 수가 있다.²³⁾

본 연구의 제한점은 후향적 연구로서 환자들의 임상 증상과 징후, 실험실 검사결과 등의 정보 중 일부가 누락이 되었을 가능성이 있다. 환자들이 발열기 때마다 진료를 받은 것이 아니기 때문에 본 연구에서 기술한 발열기의 임상증상과 징후는 모든 발열기의 임상양상을 다 반영하지 못하였다. 아울러 환자들의 추적관찰 기간이 동일하지 않았으며 장기간의 추적을 실패한 사례들도 있었다. 경구 프레드니솔론 투약 후 추적이 되지 않은 환자들은 임상 증상이 호전되어 다시 내원하지 않았을 가능성이 있다. 이외 PFAPA 증후군을 진단하는 과정에서 환자들과의 과거 임상증상이나 징후 등은 환자 및 보호자들의 기억에만 의존할 수밖에 없었다는 제한점도 있다. 국내 PFAPA 증후군 소아 환자들의 임상양상을 보다 더 정확하게 분석하기 위해서는 다 기관에서 전향적으로 연구를 수행하는 것이 필요하겠다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 우리나라 소아에서 발생하는 PFAPA 증후군의 전반적인 임상양상을 분석하여 기술하였다는 점에서 가치가 있다.

주기적으로 중앙값 4.2일의 발열을 보이면서 발열 시 인후염이나 경부 림프절염, 아프타 구내염이 동반되는 소아에서는 PFAPA 증후군을 의심하는 것이 중요하다. 자세한 병력 청취로 PFAPA 증후군을 진단하여 불필요한 항생제의 사용을 줄이는 것이 필요하며, 경구 스테로이드의 사용으로 증상의 빠른 호전을 기대할 수 있다.

REFERENCES

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:658-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010;99:178-84.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Hofer M, Pillat P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1125-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A, Bagnoud N, Moix I, Holzinger D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1635-43.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

7. Kang HR, Kim SW, Bae GB, Park JH, Kang YM, Lee JM, et al. A case of PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis) syndrome. *Korean J Infect Dis* 2001;33:219-22.
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.
[CROSSREF](#)
9. Hong SP, Shin HJ, Kim YH, Choe BK, Choi WJ, Kim AS, et al. A case of PFAPA syndrome mimicking cyclic vomiting syndrome. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;9:85-91.
[CROSSREF](#)
10. Song J, Hong S, Kweon Y, Jung S, Cha S. A case of PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Korean J Pediatr Infect Dis* 2007;14:194-8.
[CROSSREF](#)
11. Renko M, Lantto U, Tapiainen T. Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Acta Paediatr* 2019;108:1385-92.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Dale DC, Welte K. Cyclic and chronic neutropenia. *Cancer Treat Res* 2011;157:97-108.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial mediterranean fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009;61:1447-53.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Butbul Aviel Y, Harel L, Abu Rumi M, Brik R, Hezkelo N, Ohana O, et al. Familial mediterranean fever is commonly diagnosed in children in Israel with periodic fever aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2019;204:270-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* 2009;124:e721-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Dytrych P, Krol P, Kotrova M, Kuzilkova D, Hubacek P, Krol L, et al. Polyclonal, newly derived T cells with low expression of inhibitory molecule PD-1 in tonsils define the phenotype of lymphocytes in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *Mol Immunol* 2015;65:139-47.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Cheung MS, Theodoropoulou K, Lugrin J, Martinon F, Busso N, Hofer M. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome is associated with a CARD8 variant unable to bind the NLRP3 inflammasome. *J Immunol* 2017;198:2063-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Di Gioia SA, Bedoni N, von Scheven-Gête A, Vanoni F, Superti-Furga A, Hofer M, et al. Analysis of the genetic basis of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Sci Rep* 2015;5:10200.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007;151:289-92.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Abramson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:119-20.
[PUBMED](#)
21. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr* 2009;155:250-3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Renko M. Long-term outcome of classic and incomplete PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome after tonsillectomy. *J Pediatr* 2016;179:172-7.e1.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Peridis S, Pilgrim G, Koudounnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: A meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1203-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

요약

목적: PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) 증후군은 소아 주기적 발열의 가장 흔한 원인이다. 본 연구에서는 단일기관에서 진단한 소아 PFAPA 증후군 환자들의 임상양상을 기술하고자 한다.

방법: 2011년 1월부터 2018년 12월까지 서울대학교 어린이병원에서 PFAPA 증후군으로 진단된 소아 13명이 연구에 포함되었다. 후향적으로 의무기록을 검토하여 환자들의 임상양상을 분석하였다.

결과: 13명의 소아 PFAPA 증후군 환자들 중 남자는 8명(61.5%)이었다. 환자들을 중앙값 3.3년(범위, 10개월–8.3년) 동안 추적 관찰하였다. 환자들은 중앙값 3세(범위, 1–6세)에 주기성 발열이 시작되었고 PFAPA 증후군으로 진단이 되기 전에 최소 5회의 주기성 발열을 경험하면서 경구 항생제로 치료받았다. 발열은 중앙값 3.9주의 간격으로 중앙값 4.2일 동안 지속되었다. 모든 환자들에서 발열 시 인두염이 동반되었고 12명(92.3%)에서 경부 림프절염이 있었다. 혈액검사를 시행한 12명 모두에서 호중구 감소는 관찰되지 않았다. C-반응 단백질과 적혈구 침강속도는 각각 중앙값 4.5 mg/dL (범위, 0.4–13.2 mg/dL) 와 29 mm/hr (범위, 16–49 mm/hr)로 상승되어 있었다. 인두 도찰 배양 검사에서 정상 상재균만 자랐으며 A군 사슬알균 신속항원 검사는 음성이었다. 9명(69.2%)의 환자가 중앙값 0.8 mg/kg 용량의 경구 프레드니솔론을 투약 받았고 6명(66.7%)의 환자들에서 증상이 수 시간 이내에 호전되었다. 3명(23.1%)의 환자들은 반복되는 발열로 편도 및 아데노이드 절제술을 시행 받았다.

결론: 반복적인 발열과 함께 아프타 구내염이나 인두염, 경부 림프절염이 동반되는 소아에서는 꼭 PFAPA 증후군을 의심하여야 한다. 경구 글루코코르티코이드 투약으로 소아 PFAPA 증후군에서 증상을 호전시킬 수 있으며 불필요한 항생제 사용을 줄일 수 있다.