

# NLRP1 基因突变致周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征 1 例

张美品<sup>1</sup>, 夏承来<sup>2</sup>

1. 佛山市妇幼保健院儿科, 广东 佛山 528000; 2. 佛山市妇幼保健院科教科, 广东 佛山 528000

**关键词:** 周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征; 自身炎症性疾病; 核苷酸结合寡聚化结构域样受体 1; 基因突变; 发热综合征

**中图分类号:** R593 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1404-02

周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征(PFAPA)是一种发病机制不明的多基因多因素自身炎症性疾病。PFAPA的特征是发热、咽炎、阿弗他口炎和淋巴结肿大周期性发生。炎性体相关基因(如CARD8、NLRP3和MEFV)的变异可导致PFAPA的发生,本例患者为核苷酸结合寡聚化结构域样受体1(NLRP1)基因杂合变c.4124CG(P.A1375G)。PFAPA常被误诊为急性化脓性扁桃体炎。临床医师应警惕PFAPA综合征。PFAPA综合征预后良好。早期诊断可避免患儿反复使用抗生素。本文报道NLRP1基因突变致PFAPA 1例。

## 1 病例资料

患儿,女,2岁6月。2年前(即6月龄)患儿无明显诱因出现发热,热峰40℃+,无畏寒、寒战,无咳嗽,无抽搐,无吐泻,无皮疹,无关节红肿等,口服退烧药可降至正常。之后每间隔20d至2个月发热1次。期间反复在多家医院门诊就诊,多诊断为急性化脓性扁桃体炎,予头孢曲松、美洛西林钠舒巴坦钠、头孢硫脒等多种抗生素抗感染治疗,发热症状持续3~5d,热退后无遗留咳嗽、流涕等呼吸道症状。2020年4月曾发作热性惊厥1次,余发热期间无再抽搐,无特殊不适,精神反应可,饮食可,大小便正常。既往体健,无传染病史,无药物、食物过敏史,无手术史,无输血史。个人史无特殊。家族史:父母体健,幼时均无反复发热病史;哥哥今年14岁,大约1岁开始,每4周左右出现发热1次,每次发热都去医院就诊,均诊断为急性化脓性扁桃体炎,几乎都予消炎药输液治疗,约4d左右发热症状消退,不伴有咳嗽等呼吸道

症状,发热间期无何不适,生长发育正常,6岁时行扁桃体摘除术后,未再出现反复发热。患儿首次就诊时间为2019年4月10日,因“发热半天”就诊,查体:发育正常,营养中等;神志清,精神反应可,咽部充血,双侧扁桃体Ⅱ度肿大,可见白色分泌物;全身皮肤黏膜未见皮疹、黄染、发绀及出血点;浅表淋巴结未触及肿大;心肺腹查体无明显异常,神经系统检查均阴性。辅助检查:白细胞 $17.16 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $210 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞百分率17.00%,中性粒细胞百分率77.00%;CRP 40.9 mg/L,血清淀粉样蛋白A(SAA) 218.4 mg/L,红细胞沉降率102 mm/1 h,降钙素原正常,血液生化、凝血功能、体液免疫大致正常;维生素D正常;巨细胞病毒IgM阴性;EB病毒早期抗原IgM及衣壳抗原IgM阴性;流感、肺炎支原体和衣原体均为阴性。X线胸片未见异常,头颅CT正常。血培养阴性,诊断为急性化脓性扁桃体炎,予头孢硫脒输液治疗,4d后热退。2020年10月26日患儿再次出现发热,查体咽部充血,双侧扁桃体肿大,可见白色分泌物。辅助检查:血清淀粉样蛋白A 298 mg/L,白细胞计数 $19.20 \times 10^9/L$ ,血小板计数 $230 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞百分率15.00%,中性粒细胞百分率80.00%,CRP 80 mg/L,咽拭子培养为正常菌丛生长,提示细菌感染血象,但未予抗生素治疗,仅予退热对症处理,3d后热退。间隔1个月,患儿再次出现发热,伴随相同的咽喉部体征和血象改变,同样只予退热对症处理,4d后热退。在发热的间歇期,查白细胞、CRP、血沉、SAA均正常。在获得家长知情同意后,抽取患儿、哥哥及父母外周血标本,送至广州嘉检医学检测有限公司行临床外显子测序技术进行点变异和拷贝数变异

分析,结果父母正常,患儿及其哥哥同为 NLRP1 基因杂合变 c.4124CG(P.A1375G)。

## 2 讨论

PFAPA 是自身炎症性疾病(AUIDs),自 1987 年由 Marshall 等<sup>[1]</sup>首次报道以来,报道的病例不断增加,据挪威统计每万名 5 岁以下儿童的发病率 0.23%,虽发病率不高,但日本已经不把它当作罕见病,我国暂无确切发病率数据。PFAPA 的特征是发热、咽炎、阿弗他口炎和淋巴结肿大周期性发生<sup>[2]</sup>。Takeuchi 等<sup>[3]</sup>通过对 199 例患儿的临床表现实验室指标的变化及治疗反应进行综合分析,基于 1999 年提出的修改后的 Marshall 标准,提出 Takeuchi 标准如下。(1)必须标准:体温 >38 °C 以上,持续时间 <8 d(平均 4 d),至少重复 4 次。(2)支持标准:①发病年龄 <5 岁;②扁桃体炎或咽炎伴白苔;③无咳嗽;④伴有口疮性口炎、淋巴结炎、咽痛、呕吐、严重头痛等临床症状的任意一种;⑤家族史(包括反复发热、扁桃体炎或扁桃体切除病史);⑥相关炎症指标的实验室检查如 CRP 和 SAA,在发作时异常升高,但在非发作期间水平正常;⑦血清 IgD 水平高;⑧糖皮质激素治疗敏感(半天内口服泼尼松 0.5 mg/kg,发热可缓解)。确诊 PFAPA:具备必须标准和至少 5 项支持标准;疑似 PFAPA:具备必须标准和 4 项支持标准。本病例在排除其他周期性发热的疾病,如家族性地中海热(FMF)、周期性中性粒细胞减少症、高 IgD 伴周期性发热综合征(HIDS)后,符合 PFAPA 的诊断标准,可诊断 PFAPA。

PFAPA 是一种发热综合征,其病因和发病机制仍然未完全明确,最近的一些报道,都揭示了 PFAPA 在一些家中显示出具有常染色体显性或隐性的家族聚集<sup>[4]</sup>,越来越多的报道已证实炎性体相关基因(如 CARD8、NLRP3 和 MEFV)的变异可导致 PFAPA 的发生<sup>[5-6]</sup>,而 NLRP1 基因变异与 PFAPA 发生的相关性少见报道。NLRP1 作为 NLRPs 家族基因的一员,也是炎性体。NLRP1 介导细胞因子 IL-1 $\beta$ , IL-18 的成熟而引起机体的炎症反应。文献报道 PFAPA 患者 IL-1 $\beta$  在发热期多增高<sup>[7]</sup>。

AUIDs 在临床上经常被误诊,成人 AUIDs 延迟诊断时间平均 10 年,最长可达近 30 年<sup>[8]</sup>。而 PFAPA 作为 AUIDs 的一种,误诊也是普遍现象,杨芝等<sup>[9]</sup>报道 11 例 PFAPA 患儿最长误诊月龄是 151 个月,平均 69 个月,误诊的普遍性必然导致误治的灾难性结果的发生。由于在发作期扁桃体明显的

化脓性改变,伴有炎症指标水平(包括白细胞总数、中性粒细胞数、CRP、SAA、血沉等)显著升高,在明确诊断前无一例外地被反复应用抗生素治疗;而疾病的自限性,体温下降的同时也伴随脓点的逐渐消失,与抗生素的应用似乎相吻合,很自然地被认为是治疗的效果,使得临床医师更加迷信地应用抗生素,最终导致抗生素应用得更加肆无忌惮,泛滥成灾,结果致反复误诊、反复无谓的治疗。由于 PFAPA 尚无特异性的实验室检测指标,诊断又为排它性,在临床工作中确实具有挑战性,笔者认为为了缩短误诊的时间,提高确诊率,避免无谓的抗生素治疗,迫切需要儿科医生提高对该病的认识;同时考虑到炎性体相关基因的变异与 PFAPA 的发生有一定的关联性,尽早对患儿行临床外显子测序技术进行点变异和拷贝数变异分析是必要的。

本病例患儿确诊为 PFAPA 后,予口服维生素 D 每天 400 单位,在发热发作期未用过抗生素,予对症治疗,3~4 d 热退。经过数月的观察,发热的峰值下降,热程缩短,生长发育良好,仍在随访中。

## 参考文献

- [1] Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis [J]. *J Pediatr*, 1987, 110(1):43-46.
- [2] 潘雨婷.周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征发病机制及治疗进展[J].*国际儿科学杂志*, 2020, 47(7):485-488.
- [3] Takeuchi Y, Shigemura T, Kobayashi N, et al. Clinical features and new diagnostic criteria for the syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(8):1489-1497.
- [4] 李媛媛.周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎综合征研究进展[J].*国际儿科学杂志*, 2020, 47(4):267-270.
- [5] Wekell P. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome-PFAPA syndrome [J]. *Presse Med*, 2019, 48(1 Pt 2):e77-e87.
- [6] 张志勇,赵晓东.儿童周期热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎[J].*中国实用儿科杂志*, 2018, 33(1):14-17.
- [7] Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(17):7148-7153.
- [8] 邓丽,吴迪,沈敏.具有消化道症状的成人自身炎症性疾病临床特点[J].*中华临床免疫和变态反应杂志*, 2019, 13(1):24-30.
- [9] 杨芝,何庭艳,赵晓东,等.周期性发热-阿弗他口炎-咽炎-淋巴结炎 11 例临床表型及基因特点分析[J].*中华儿科杂志*, 2018, 13(7):524-528

收稿日期:2021-03-26 修回日期:2021-04-06 编辑:王宇