

## SINDROMUL MARSHALL (PFAPA) – DIAGNOSTIC, EVOLUȚIE, TRATAMENT

CECILIA LAZEA, RODICA MANASIA

Clinica Pediatrie I, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

### Rezumat

*Sindromul Marshall sau PFAPA (Periodic Fever, Aphthous lesions, Pharyngitis, cervical Adenitis) este o entitate clinică alcătuită din următoarele manifestări: febră (39-40°C), cu caracter recurent, cu apariție la intervale variabile, în medie de 4-8 săptămâni și cu durată de 3-6 zile, adenopatie cu localizare latero-cervicală, faringită și stomatită aftoasă, care apare predominant la copii cu vârsta mai mică de 5 ani. Pacienții sunt asimptomatici între episoadele febrile și nu se înregistrează alterarea creșterii și dezvoltării acestora. Examinările de laborator sunt nespecifice și constau în VSH, proteina C reactivă și leucocite cu valori crescute, iar diagnosticul este de excludere. Posibilitățile terapeutice includ corticosteroizii cu administrare orală și amigdalectomia.*

**Cuvinte cheie:** febră periodică, stomatită aftoasă, adenopatii, faringită.

## MARSHALL SYNDROME (PFAPA) – DIAGNOSIS, EVOLUTION, TREATMENT

### Abstract

*Marshall syndrome or PFAPA (Periodic Fever, Aphthous lesions, Pharyngitis, cervical Adenitis) is a clinical entity including recurrent episodes of high fever (39-40°C), every 4-8 weeks and lasting for 3-6 days, cervical adenitis, pharyngitis and aphthous stomatitis. PFAPA has the onset before 5 years of age. The patients have no clinical symptoms between episodes and the neurological and physical development is normal. Diagnosis of PFAPA is based on suggested clinical criteria with the exclusion of other periodic fever syndromes. Fever episodes are associated with elevated erythrocyte sedimentation rate, C reactive protein and leukocytosis. The therapeutic options are oral corticosteroids and tonsillectomy.*

**Keywords:** periodic fever, aphthous stomatitis, adenitis, pharyngitis.

**Sindromul Marshall (PFAPA)** a fost descris pentru prima dată în anul 1987 de către Marshall și colab. la copii din Statele Unite care prezentau episoade febrile recidivante, însoțite de faringită, stomatită, adenopatii cervicale, valori crescute ale leucocitelor și culturi faringiene negative. Acesta este o entitate clinică alcătuită din următoarele manifestări: febră înaltă (39-40°C), cu caracter recurent, cu apariție la intervale variabile, în medie de 4-8 săptămâni și cu durată de 3-6 zile, adenopatie cu localizare latero-cervicală, faringită și stomatită aftoasă. Uneori sunt asociate și alte modificări clinice: alterarea stării generale, cefalee, artralgii, mialgii, grețuri, vărsături, dureri abdominale, hepatomegalie și splenomegalie.

Debutul este înaintea vârstei de 5 ani (deseori, data exactă a debutului fiind greu de precizat), pacienții sunt asimptomatici între două episoade febrile, dezvoltarea somatică și neurologică este normală [1-5]. Boala evoluează în general până la vârsta de 9-11 ani, însă în ultimii ani s-au descris cazuri și la adulți [3,6]. S-au raportat și cazuri familiale, iar la 14% dintre pacienți boala a fost prezentă și la părinți [7-11]. Nu s-a constatat existența unei predilecții etnice sau geografice a bolii.

Deși această asociere de modificări clinice este destul de frecvent întâlnită în practica pediatrică, diagnosticul este foarte rar stabilit, deoarece entitatea nu este cunoscută. De cele mai multe ori manifestările clinice sunt interpretate ca și infecții faringiene, iar pacienții urmează tratament antibiotic inutil. De aceea, ori de câte ori un copil prezintă episoade repetitive de febră asociată cu faringită, afte și adenopatii, în prezența culturii faringiene negative,

Articol intrat la redacție în data de: 16.12.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 05.03.2012

Acceptat în data de: 09.03.2012

Adresa pentru corespondență: cecilialazea@umfcluj.ro

medicul curant (medic de familie, specialist pediatru, specialist ORL) trebuie să ia în considerare acest diagnostic posibil și să evite efectuarea unui tratament inutil și de lungă durată cu antibiotice.

**Etiopatogeneza** acestei boli este multifactorială, fiind implicate unele antigene virale sau bacteriene, dar și un anumit profil imunologic. Studii de dată recentă au demonstrat existența unui dezechilibru între nivelul citokinelor proinflamatorii (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ ), care prezintă o activare continuă și nivelul citokinelor antiinflamatorii (IL-4, IL-10), al căror răspuns este diminuat. Nivelul crescut, atât circulant, cât și intracelular al IFN- $\gamma$ , pare să aibă un rol important în patogeneza acestei boli, întrucât este cunoscut efectul său de supresie al producției de IL-4 și IL-10. Un argument în favoarea acestei ipoteze este adus și de efectul favorabil al Cimetidinei care suprimă expresia celulelor CD8+, sursa IFN- $\gamma$  [12].

**Examinările de laborator** evidențiază valori crescute ale VSH, proteinei C reactive și leucocitelor. Este posibilă reducerea numărului de eozinofile și creșterea numărului de monocite în cursul episoadelor febrile [13]. Imunoglobulinele serice sunt de obicei în limite normale. Nivelul citokinelor proinflamatorii crește rapid la 12h de la apariția febrei și se menține la valori superioare față de normal chiar și în perioadele asimptomatice, spre deosebire de reacția de fază acută care se normalizează [14,15]. Procalcitonina este negativă [16].

### Diagnostic pozitiv și diferențial

Din cauza lipsei de specificitate a examinărilor de laborator, diagnosticul este unul de excludere. Criteriile diagnostice au fost formulate de Thomas și colab. în 1999 (tabelul 1).

**Tabel 1.** Criterii diagnostice pentru PFAPA [4].

Febra recurentă cu debut sub vârsta de 5 ani, plus cel puțin unul din următoarele semne clinice:
- stomatită aftoasă
- faringită
- adenopatie cervicală
Absența infecției la nivelul căilor respiratorii superioare
Excluderea neutropeniei ciclice
Absența completă a simptomelor între pusee
Creștere și dezvoltare normală

Elementul cheie pentru stabilirea diagnosticului este reprezentat de dispariția completă a simptomatologiei clinice între pusee. Cu toate acestea, de foarte multe ori, aceste episoade sunt interpretate ca și infecții de căi respiratorii de etiologie virală sau bacteriană.

Această entitate trebuie diferențiată de alte entități care includ în tabloul clinic febra periodică (tabel 2).

Deoarece manifestările clinice ale sindromului

Marshall sunt frecvent întâlnite și în cazul febrei mediteraneene familiale, TRAPS sau deficitul de mevalonat kinază, este necesară efectuarea analizei moleculare pentru excluderea acestor entități.

Studii recente au evidențiat prezența în stare heterozigotă a unor mutații caracteristice febrei mediteraneene familiale la pacienți evrei cu PFAPA, însă nu s-a stabilit cu certitudine dacă există o relație directă de cauzalitate a manifestărilor clinice la aceste cazuri [4,21].

**Tratamentul** este nespecific, astfel încât de-a lungul timpului au fost utilizate diferite clase de medicamente. Corticosteroizii cu administrare orală determină dispariția febrei încă de la prima sau a doua doză, însă nu influențează evoluția ulterioară a bolii și nu previn recurențele. De-a lungul timpului s-au utilizat scheme diferite de tratament: Prednison în doze variabile 1 mg/kg/zi timp de 7 zile, cu reducerea progresivă a dozei sau 2 mg/kg/zi administrare alternativă sau Betametazonă 0,3mg/kg/zi cu administrare alternativă timp de 7 zile. Cele mai bune rezultate s-au obținut la administrarea unei doze unice de Prednison 1 mg/kg (0,6-2 mg/kg), la debutul simptomelor, dispariția febrei înregistrându-se după 12-24h.

S-a considerat că efectul imunomodulator al Cimetidinei (administrată în doză de 20-40mg/kg/zi timp de 6 luni) ar avea un efect favorabil asupra bolii, însă rezultatele au fost dezamăgitoare. Administrarea Colchicinei a redus intervalul dintre episoadele febrile la unii pacienți [22]. La un număr redus de adulți a fost utilizată Thalidomida, rezultatele fiind favorabile. Alte medicamente utilizate sunt: antiinflamatoare nesteroidiene, antibiotice, aciclovir, însă cu efecte minime asupra simptomatologiei.

Amigdalectomia previne apariția recurențelor la majoritatea pacienților, mărește intervalul dintre episoadele febrile și reduce severitatea manifestărilor clinice la acei pacienți la care remisia bolii nu este totală. Dispariția completă a simptomatologiei după amigdalectomie se înregistrează la 56-100% dintre cazuri [23-25]. Aspectul histologic este sugestiv pentru inflamație amigdaliană cronică [23-27]. Adenoidectomia izolată nu conduce la remisia bolii.

O nouă alternativă terapeutică o poate reprezenta medicația inhibitorie a IL-1 (Anakinra), având în vedere nivelul crescut al citokinelor proinflamatorii [28].

Tabel 2. Diagnostic diferențial [15,17-20].

Boala		Vârsta debutului	Mod de transmitere	Tablou clinic	Durata febrei	Interval de apariție a febrei	Tratament	Teste diagnostice specifice
<b>PFAPA</b>		< 5 ani		- febră - adenopatii - faringită - afte bucale	3-6 zile	4-8 săptămâni	- Prednison - Cimetidină - tonsilectomie	-
<b>Febra mediteraneeană familială</b>		< 20 ani	AR	- febră - dureri abdominale - serozită - artrită - eritem erizipel-like	1-3 zile	luni	- Colchicină	- mutații ale genei MEFV
<b>Artrita juvenilă idiopatică – forma sistemică</b>		copil mic		- febră - erupție tegumentară - manifestări sistemice	săptămâni	săptămâni-luni	- AINS - Prednison - Etanercept	-
<b>Neutropenia cică</b>		copil mic	AD	- febră - infecții bacteriene	3-10 zile	2-3 săptămâni	- GCSF	- număr redus de neutrofile - mutații ale genei ELA2
<b>TRAPS</b>		< 20 ani	AD	- febră - mialgii - artralgii - dureri abdominale - rash cutanat - conjunctivită, edem periorbital	1-2 săptămâni	săptămâni-luni	- Prednison - Etanercept - Anakinra	- mutații ale genei TNFRSF1A
<b>Hiper IgD</b>		< 5 ani	AR	- febră - adenopatie cervicală - dureri abdominale - vărsături, diaree	3-7 zile	4-6 săptămâni	- Anakinra	- valori crescute ale IgD - mutații ale genei MVK
<b>Criopirino-patii</b>	<b>FCAS</b>	copilărie, adult tânăr	AD	- febră - poliartralgii - rash pseudourticarian nepruriginos care apare la 1-2h de la expunerea la frig	6-24h	variabil	- evitarea expunerii la frig - Anakinra - Rilonacept - Canakinumab	- mutații ale genei CIAS1
	<b>Sindromul Muckle-Wells</b>	variabil	AD	- febră - rash urticarian - artralgii - conjunctivită - surditate	1-2 zile	variabil	- Anakinra - Rilonacept - Canakinumab	- mutații ale genei CIAS1
	<b>Sindromul CINCA (NOMID)</b>	nou-născut	AD	- febră - rash - meningită cronică aseptică - artropatie - retard somatic - dismorfism facial	continuu		- Anakinra - Thalidomida	- mutații ale genei CIAS1
<b>Deficitul de mevalonat kinază</b>		< 1 an	AR	- febră - adenopatii - dureri abdominale - artralgii - rash	3-7 zile	4-6 săptămâni	- Simvastatin - Etanercept	- mutații ale genei MVK - determinarea concentrației urinare a mevalonatului - hiper IgD

AR = autozomal recesiv; AD = autozomal dominant; GCSF = Granulocyte colony-stimulating factor; TRAPS = Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome; FCAS = Familial cold autoinflammatory syndrome; NOMID = Neonatal onset multisystem inflammatory disease.

### Bibliografie

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr, 1987; 110:43-46
2. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr, 1999; 135:15-21
3. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic Fever Accompanied

by Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA Syndrome) in Adults. IMAJ, 2008; 10:358-360

4. Berkun Y, Levy R, Hurwitz A, et al. The Familial Mediterranean Fever Gene as a Modifier of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome. Semin Arthritis Rheum, 2011;40(5): 467-472
5. Colotto M, Maranghi M, Durante C, et al. PFAPA Syndrome

in a Young Adult with a History of Tonsillectomy. *Intern Med*, 2011; 50:223-225

6. Rossetti G, Carobbio M, Tönz D, Hofer M. Syndrome de PFAPA: une nouvelle maladie? *Paediatrica*, 2007; 18(5):27-29

7. Zulian F, Cortis E, Calcagno G, et al. Differentiating PFAPA Syndrome from Monogenic Periodic Fevers. *Pediatrics*, 2009; 124: e721-e728

8. Cochard M, Clet J, Le L, et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology*, 2010; 49:1984-1987

9. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr*, 2011; Available from: <http://www.springerlink.com/content/62335704683r5404/>

10. Valenzuela PM, Majerson D, Tapia JL, Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin Rheumatol*, 2009; 28:1235-1237

11. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*, 2009; 28:254-255

12. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw*, 2006; 17(2):90-97

13. Brown KL, Wekell P, Osla V, et al. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatrics* 2010; 10(65); Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/10/65>

14. Forsvoll J, Oymar K. C-reactive protein in the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Acta Paediatrica*, 2007; 96:1670-1673

15. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatrica*, 2010; 99:178-184

16. Yoshihara T, Imamura T, Yokoi K, et al. Potential use of procalcitonin concentrations as a diagnostic marker of the PFAPA syndrome. *Eur J Pediatr*, 2007; 166:621-622

17. Jesus A, Oliveira JB, Esteves Hilário MO, et al. Pediatric

hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J)*, 2010; 86(5): 353-366

18. De Sanctis S, Nozzi M, Del Torto M, et al. Autoinflammatory syndromes: diagnosis and management. *Italian J Pediatr*, 2010; 36:57; Available from <http://www.ijponline.net/content/36/1/57>

19. Henderson C, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: new insights into clinical aspects and pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*, 2010; 22(5):567-578

20. Barron K, Athreya B, Kastner D. Periodic fever syndromes and other inherited autoinflammatory diseases. In Cassidy JT, Laxer RM, Petty RE, Lindsley CB. *Pediatric Rheumatology*, Saunders Elsevier, Philadelphia, 2011: 642-660

21. Dagan E, Gershoni-Baruch R, Khatib I, et al. MEFV, TNF1rA, CARD15 and NLRP3 mutation analysis in PFAPA. *Rheumatol Int*, 2010; 30:633-636

22. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatrica*, 2008; 97:1090-1092

23. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*, 2006; 91:981-984

24. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, et al. Effect of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008; 134(2):136-140

25. Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, et al. Outcome of Tonsillectomy in Selected Patients with PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009; 135(6): 548-553

26. Wong K, Finlay J, Moxham P. Role of Tonsillectomy in PFAPA Syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008; 134(1):16-19

27. Peridis S, Koudounakis E, Theodoridis A, et al. Surgical outcomes and histology findings after tonsillectomy in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg*, 2010; 31:472-475

28. Stojanova S, Lapidusa 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. *PNAS*, 2011; 108(17): 7148-7153