

SINDROMUL MARSHALL SAU PFAPA - PREZENTARE DE CAZ

ANCA VIDRIGHIN¹, SORIN IOAN IURIAN²^{1,2}Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, ¹Clinica Polisano din Sibiu, ²Spitalul Clinic de Pediatrie din Sibiu**Cuvinte cheie:** sindrom Marshall, febră recurentă, copil**Rezumat:** PFAPA este o boală cronică cu debut după vârsta de 2 ani, manifestându-se cu febră periodică (durata 3-7 zile) acompaniată de afte, faringită și adenopatie. Pacienții sunt asimptomatici între pusee, impunându-se excluderea altor afecțiuni (infecția streptococică) înainte de confirmarea diagnosticului. Răspunsul la tratament confirmă diagnosticul. Prezentăm cazul unui băiețel în vârstă de 17 luni cu febră recurentă (debut la 1 an) primind constant antibiotice. La prima evaluare în serviciul nostru (17 luni) acesta prezenta hiperpirexie și disfonie; examenul obiectiv a evidențiat congestie faringiană cu depozite albicioase amigdaline; investigațiile au relevat leucocitoză cu limfo-monocitoză. S-a suspectat mononucleoza infecțioasă, fără confirmare serologică. Sub antitermice evoluția a fost favorabilă (afebrilizare după trei zile). În evoluție pacientul a prezentat 5 episoade de febră ce a remis prompt după steroizi pe doză unică. Examenul obiectiv a evidențiat congestie faringiană, exudatul faringian fiind constant negativ. Particularitatea cazului: vârsta mică de debut a bolii.**Keywords:** Marshall's syndrome, periodic fever, child**Abstract:** PFAPA is a chronic condition, typically starting after 2 years old, in which fever occurs periodically (lasts for 3-7 days), accompanied by aphthous-like ulcers, pharyngitis and/or cervical adenitis (cervical lymphadenopathy). The patients have no clinical symptoms between episodes and it is required to exclude all other diseases (a Streptococcus infection) before confirming the diagnosis. The dramatic response to the treatment helps diagnosing PFAPA. We are presenting the case of a 17-month-old male patient, with the personal history of recurrent episodes of fever (onset at the age of one), who constantly received antibiotherapy. On the first examination of the patient in our service (at the age of 17 months) he presented hyperpyrexia and dysphonia; physical examination showed pharyngeal tonsils congested with hyperemia, white patches on the bilateral tonsils. Laboratory investigations performed at that time revealed leukocytosis with lymphomonocytosis. Suspicion was raised on infectious mononucleosis, but it was without serological confirmation. The child received only antipyretic treatment with favourable outcome (the patient had no fever after three days of evolution). Subsequently, the patient presented other 5 episodes of fever which disappeared after one dose of steroids. After 4-5 hours the fever disappeared. Physical examination showed pharyngeal congestion, the throat swab being constantly negative. The particularity of the case lies on the onset of the syndrome PFAPA onto a very small patient.

INTRODUCERE

PFAPA este un sindrom ce constă în episoade recurente de febră, faringită, stomatită aftoasă și limfadenopatie cervicală.(1) Ocazional, poate exista exudat (depozite albe pe amigdale).(2) Frecvența PFAPA nu este cunoscută, dar pare a fi cel mai frecvent sindrom de febră recurentă care nu se datorează unei infecții.(3) Atât bărbații cât și femeile și toate grupurile etnice pot să prezinte PFAPA. De obicei, PFAPA debutează în prima copilărie între vârstele de 2 și 5 ani.(4) Niciun defect genetic nu a fost găsit în PFAPA cu toate că uneori această boală apare la mai mult decât unul dintre membrii familiei.(5) PFAPA nu are etiologie infecțioasă, de aceea această boală nu este contagioasă;(6) cu toate acestea, episoadele febrile sunt asociate cu leucocitoză și creșterea valorilor VSH și CRP.(7) Afecțiunea este încadrată ca și boală autoinflamatorie.(8) În cazurile fără prezentare clasică este necesară excluderea altor cazuri de febră recurentă.(9) (amigdalita recurentă, boli infecțioase, artrita juvenilă idiopatică, boala Behcet, neutropenie ciclică, febra mediteraneană familială și sindrom de hiperglobulinemie D).(10) Boala poate dura câțiva ani, dar, de obicei, se rezolvă spontan în a 2-a decadă de viață. În evoluție, intervalul dintre episoade crește. Copiii cu PFAPA continuă să se dezvolte normal.

Folosirea steroizilor la debutul episoadelor febrile le poate scurta și, de asemenea, poate reduce timpul până la apariția unui nou episod.(11) De obicei, febra răspunde inconstant la acetaminofen și medicația antiinflamatorie nesteroidiană (ibuprofenul).(12) Studiile au arătat că folosirea cimetidinei și/sau colchicinei poate preveni apariția unor viitoare episoade la aproximativ o treime din copii.(13) Câteva studii au arătat că tonsilectomia poate vindeca PFAPA.(14) Episoadele pot afecta calitatea vieții copiilor și familiei datorită absenteismului școlar.(15)

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui băiețel în vârstă de 1 an și 5 luni, din mediul urban, care s-a prezentat la Clinica Polisano Tâlmăci pentru febră și moderată disfonie (din afirmațiile mamei, copilul e cvasi-permanent disfonic). Din antecedentele personale fiziologice ale copilului menționăm: băiețelul provine dintr-o sarcină cu evoluție fiziologică, rang 1, născut la vârsta gestațională de 9 luni în Maternitatea Sibiu, naștere spontană, prezență craniană, Gn=3995 g, Tn=57cm, Apgar=9, icter fiziologic, externat din Maternitate la 3 zile. Copilul a fost alimentat natural timp de 5 luni, diversificat corect la 5 luni, ablatat la vârsta de 13 luni. În prezent este alimentat la masa

¹Autor corespondent: Anca Vidrighin, Str. Bungardului, Nr. 32, Sibiu, România, E-mail: vidrighin@hotmail.com, Tel: +40721 275803
 Articol intrat în redacție în 08.12.2013 și acceptat spre publicare în 21.01.2014
 ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2014;2(1):41-42

adultului. Din antecedentele heredocolaterale reținem: bunicul matern cu diabet zaharat tip II (fără episoade de febră recurentă în familie). Antecedente personale patologice: un episod de enterocolită acută la vârsta de 6 luni ce a necesitat internare, un episod de bronșiolită acută la 11 luni, 5 episoade de faringo-laringită acută (câte un episod/4-5 săptămâni începând cu vârsta de 1 an). În contextul episoadelor de faringo-laringită acută, pacientul a primit terapie cu Dexametazonă i.m. și antibioterapie. Este interesant de remarcat că de fiecare dată febra s-a remis prompt, la 3-4 ore de la administrarea corticoterapiei i.m., chiar anterior inițierii antibioterapiei. Imunoprofilaxia a fost complet efectuată (ultimul vaccin la vârsta de 1 an și 3 luni -ROR). Profilaxia rahitismului: corect efectuată, Vigantol oel picături, 2 pic/zi p.o. Dezvoltarea neuro-psiho-motorie este corespunzătoare vârstei: ține capul la 3 luni, stă în șezut fără sprijin la 6 luni, merge la 11 luni. Dezvoltare ponderală bună: Gn=2995g, Greutate la 6 luni = 7400g, G actuală = 11 Kg.

Prima consultație în serviciul nostru a fost ocazionată de reapariția febrei (40°C) la finele terapiei de 7 zile cu Keflex po, antitermice și antiinflamatoare nesteroidiene. Examenul obiectiv a evidențiat: stare generală medie, stare de conștiență păstrată, febră (40°C), G= 11 Kg, tegumente și mucoase palide, erupție maculo-papulo-eritematoasă diseminată la nivel cervical și torace superior, țesut celular subcutanat normal reprezentat, ganglioni localizați latero-cervical bilateral cu diametrul < 5 mm, mobile și nedureroase; bose frontale, fontanela anterioară punctiformă, sistem articular integru și mobil; sistem muscular normoton și normokinetic; aria matității cardiace în limite normale, zgomote cardiace ritmice, AV= 130/min (în contextul febrei), puls periferic perceptibil, moderată disfonie, torace normal conformat, murmur vezicular înălsprît, fără raluri pulmonare supraadaugate, frecvența respiratorie 32/min, faringe congestionat cu depozite albicioase pe amigdale bilateral, abdomen suplu și nedureros la palpate, ficat palpabil la 2 cm sub rebord, splină nepalpabilă, tranzit intestinal prezent, scaune de consistență normală, rinichi nepalpabili, micțiuni spontane, urini ce nu pătează scutecul; sistem nervos central - fără redoare de ceafă; ROT și reflexe cutanate fiziologice. Investigațiile de laborator au relevat: pe plan hematologic: leucocitoză (L= 24.810/mm³) cu limfo-monocitoză (Ly= 40,7%, Mo= 19,8%), Hgb =11,5 g/dl, VEM = 71,1 fL, CHEM =33,3 g/dl; bilanț inflamator: proteina C reactivă = 1,19 mg/dl (VN < 0,5); bilanț marțial: sideremie = 9 μg/dl; glicemie = 83mg/dl; bilanț hepatic: TGP = 43UI/l; Calciu seric total =10,1 mg/dl, Magneziu seric =2,23 mg/dl; bilanț infecțios: Ac. IgM-VCA anti Epstein-Barr negativ; urocultură sterilă; imunograma sangvină: IgA = 52 mg/dl (V.N.= 21-291), IgG = 1001 mg/dl (V.N.= 475-1210), IgM = 249 mg/dl (41-183); examen de urină: densitate= 1015, pH= 7, eritrocite și proteine negativ; sediment cu rare leucocite.

Tratament și evoluție. A primit doar terapie antitermică (acetaminofen alternativ cu Ibuprofen) cu afebrilizare după 3 zile. Revenirea în clinica noastră a avut loc după o lună în condiții de febră, examenul obiectiv evidențiind faringe hiperemic cu amigdale congestionate și hipertrofice. Exudatul faringian a fost negativ. În contextul suspiciunii de puseu PFAPA, s-a încercat inițierea terapiei cu Prednison (1 mg/Kg corp p.o doză unică), terapie pe care mama a refuzat-o (teama de efectele adverse). Pacientul nu a primit tratament antibiotic (exudat faringian negativ), ci doar antitermice ca și la episodul anterior; febra a remis după 3 zile. La al-3-lea episod de febră asociat cu congestie faringo-amigdaliană și prezența de depozite albe amigdalian bilateral, mama acceptă să administreze băiețelului Prednison și, în lipsa administrării de antitermice, febra cedează după aproximativ 5 ore. La cel de-al patrulea și al cincilea episod de febră asociată cu faringită, pacientul primește Dexametazonă (0,6 mg/Kg/zi p.o. doză unică) iar febra cedează după 4 ore (exudat faringian, de asemenea, negativ).

CONCLUZII

1. În caz de febră recurentă cu debut sub vârsta de 5 ani, cu apariție la intervale de 3-8 săptămâni, cu durata febrei de 3-7 zile la care se asociază cel puțin unul din următoarele: faringită, stomatită aftoasă sau adenită cervicală, trebuie să se aibă în vedere posibilitatea PFAPA.
2. Nu orice episod febril, la vârsta pediatrică, trebuie tratat cu antibiotice.
3. Nu există nici un test de laborator specific pentru PFAPA. Diagnosticul se bazează în principal pe anamneză, examen obiectiv și proba terapeutică (răspuns prompt, cu afebrilizare, la administrarea unei singure doze de steroizi).
4. E important să excludem toate celelalte afecțiuni care pot prezenta simptomatologie similară (în special infecția streptococică) înainte de a confirma diagnosticul.
5. Particularitatea cazului constă în vârsta mică de debut a bolii.

REFERINȚE

1. Berlucchi M, Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. Orphanet encyclopedia. January 2004. <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>.
2. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. Journal of Pediatrics (Mosby, Inc). 1999;135:15-21.
3. Lazea C, Manasia R. Sindromul Marshall (PFAPA) – Diagnostic, evoluție, tratament. Clujul Medical. 2012;85-2.
4. 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.
5. Condemi JJ. The autoimmune diseases. JAMA 1987;258:2920-2929.
6. 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.
7. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of PFAPA-syndrome: report of five cases with review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003;112:365-369.
8. Popescu V. Sindroame febrile periodice, Revista Română de Pediatrie 2006;LV(2):216-228.
9. 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;126:1146-1149.
10. 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>.
11. Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yeh KW, Huang LJ. PFAPA syndrome (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis). Clin Rheumatol 1999;18:207-213.
12. Feder HM. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 1992;11:318-321.
13. 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.
14. Long SS. Syndrome of Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis (PFAPA)- What it isn't. What is it?, Journal of Pediatrics; 1999.