

MARSHALL SYNDROME (PFAPA). EXPERIENCE OF PEDIATRIC CLINIC FROM SIBIU

Iurian Sorin Ioan¹, Bogdan Mehedintu²

¹*Pediatric Clinic Hospital from Sibiu*

²*Emergency Department, Pediatric Clinic Hospital from Sibiu*

ABSTRACT

PFAPA is a chronic condition including recurrent fever episodes, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis. The authors emphasize peculiarities regarding diagnosis, evolution and cytokine profile for PFAPA patients. 22 patients with PFAPA were included in study. Patients that fulfilled diagnosis criteria were analyzed regarding symptoms onset age, period of time between episodes and between disease onset and diagnosis and also data about inflammatory status. Authors compared 2 groups: "PFAPA group" including 6 patients (between febrile episodes) and "Non-PFAPA group" including 4 healthy children. Both groups were analyzed regarding serum levels of inflammatory markers and cytokines in order to identify a biological sensitive marker for PFAPA evolution pattern. Data was statistically analyzed using "independent sample t test". Results. Authors noticed a low suspicion index for PFAPA diagnosis (underdiagnosed disorder) and significant statistical differences between the 2 groups regarding C reactive protein (CRP) serum value. Conclusions. PFAPA diagnosis is established lately, so it's useful to disseminate information about disease. CRP remains a sensitive marker for disease activity in PFAPA patients, even out of fever attacks.

Key words: Marshall syndrome, child

PFAPA (Marshall syndrome) is an autoinflammatory disorder characterized by recurrent fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and lymph nodes enlargement.

Autoinflammatory diseases features are generalized and recurrent inflammation without any auto-immune or infectious causes. Among inherited autoinflammatory diseases:

- Familial mediterranean fever (FMF) and Hyper IgM syndrome (HIDS, mevalonic aciduria): autosomal-recessive inheritance;
- TRAPS (tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome), PAPA syndrome (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, acne), Blau syndrome, CAPS („cryopyrin-associated periodic syndromes" including CINCA or NOMID, Muckle-Wells syndrome and Familial Cold Urticaria): autosomal-dominant inheritance.

The genetic background of Marshall syndrome is unknown (no gene defect was identified).

PFAPA

Represents the most frequent periodic fever disease in children whose cause is unknown. Infectious causes were not detected, therefore it is considered to be a non-contagious disease. Some studies have reported abnormalities of the immune system even between fever flares, respectively increasing the level of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF α) while reducing the level of anti-inflammatory cytokines (IL-10) (1).

Although the first description of the disease dates from 1987 and is due to Marshall (2), this disease remains under diagnosed, being relatively less known among pediatricians and family doctors.

The diagnosis criteria were established in 1989 (3) and include the following: frequent periodic fever starting <5 years; at least one of the following symptoms: aphthous stomatitis, cervical adenitis, pharyngitis; exclusion of cyclic neutropenia; com-

Corresponding author:

Iurian Sorin Ioan, Pediatric Clinic Hospital, 2-4 Pompeiu Onofreiu str., Sibiu
e-mail: iurian_sorsab@hotmail.com

pletely asymptomatic patient between flares; without disorders in growth and development.

The characteristic of the disease is given by the recurrence of the fever (frequently beginning around the age of 2 years, while entering in the community), the interval between fever flares being an individual feature (2-8 weeks) (4). The fever lasts 3-7 days (5) and during fever flares, the inflammatory markers have moderate - high intensity and quasi-normal values between flares. The resolution symptoms are frequently noticed until the age of 5 years, sometimes up to 10 years (6) (although they have been reported in evolution even in adulthood).

A differential diagnosis must be done, at least in the beginning, with the following entities: cyclic neutropenia (the neutrophils number must be assessed weekly, some consecutive weeks), recurrent infections (malaria, brucellosis, *Borrelia recurrentis* infection, infectious mononucleosis etc.), malignancies and autoimmune diseases.

The pathogenesis is incompletely known, assigning a major part to innate immunity abnormalities. The involvement of the receptors "pattern recognition receptors" (PRR) is acknowledged, having a role in signaling dangers. From this category, the NOD-like receptors are considered to have a pathogenic role in PFAPA: receptor NALP₃ that can be activated by microbial toxins / bacterial RNA / uric acid / ATP as wells as NOD₂ receptor.

TREATMENT

Steroids usually stop, disease evolution in a few hours using *per os* or intravenously medication (6). The use of steroids can shorten the duration between fever flares (in 10% of the cases). Tonsillectomy determines symptoms resolution in 80-90% of the cases (7), therefore sometimes it is difficult to establish surgery case in the context of spontaneous resolution of the disease around the age of 10 years (8). In order to prevent fever flares, some authors recommend Cimetidine po dose of 20-30 mg / kg. body weight / day (unconfirmed observation in 2 cases of personal casework).

MATERIALS AND METHODS

The groups of patients diagnosed with PFAPA were subject of 2 evaluations.

1st evaluation. Purpose: characterization of PFAPA patients from clinical and paraclinical points of view in order to improve diagnosis.

Twenty-two pediatric patients who fulfilled the diagnosis criteria (see above) were included in the study. The evaluation of patients included: age when the symptoms for Marshall syndrome appeared; duration (weeks) between fever flares; duration of the disease start until PFAPA diagnosis was established; characterization of inflammatory profile (evaluation of C-reactive protein values) during fever flares.

2nd evaluation. Purpose: characterization of the inflammatory pattern for PFAPA patients in order to detect a biological marker that allowed the assessment of the disease evolution. The two groups were analyzed in comparison:

- "PFAPA group" included 6 patients diagnosed with Marshall Syndrome. The inclusion criteria for this group were: A. patients under 10 years old respecting diagnosis criteria; B. patients between fever flares;
- "non-PFAPA group" consisted of 4 healthy subjects (control group). The inclusion criteria in this group were similar to those in "PFAPA group", so that the 2 groups to be homogeneous (non-febrile patients aged under 10 years old).

The authors studied, for both groups, the serum procalcitonin level (in order to exclude bacterial infections) C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines levels (tumor necrosis factor TNF-alpha and interleukin IL-8) and pro-inflammatory cytokine values (IL-10). The cytokines were analyzed (in a laboratory from Germany) using ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), EIA (enzyme immunoassay) and CLIA (chemiluminescent immunoassay). The data were statistically analyzed using the "sample t test".

RESULTS

1st evaluation. By analyzing the group of 22 patients with PFAPA the following results were achieved: the average age when symptoms appeared was 44.09 months; the duration from the start until the establishing of diagnosis was 52.5 months, suggesting a low index of suspicion for PFAPA diagnosis (under-diagnosed disorder); the duration between fever episodes was 7.5 weeks (range 3-20 weeks); the average values of C-reactive protein varied between 35.77 - 89.77 mg/l (normal value < 6 mg/l).

2nd evaluation. By analyzing the 2 groups, the following results were achieved:

- the subjects of both groups had normal serum levels of IL-8 and IL-10 and increased values

ID	C reactive protein (mg/l)	TNF-alfa (ELISA) Normal range < 8,1 pg/ml	IL-8 (CLIA) Normal range < 15 pg/ml	IL-10 (EIA) Normal range < 9,1 pg/ml
Patient 1	9,88	10,5	< 5	< 5
Patient 2	2,40	9,3	< 5	< 5
Patient 3	3,25	10,4	< 5	< 5
Patient 4	95	14,5	12,8	< 5
Patient 5	2,69	13,1	6,3	< 5
Patient 6	5,08	9,8	< 5	< 5
	Mean value = 19,71 mg/l	Mean value = 11,26 pg/ml		
Control group Subject 1	10	17,9	< 5	< 5
Subject 2	3,67	12,7	< 5	< 5
Subject 3	3,95	11,2	5,5	< 5
Subject 4	4	11	< 5	< 5
	Mean value = 5,405 mg/l	Mean value = 13,2 pg/ml		

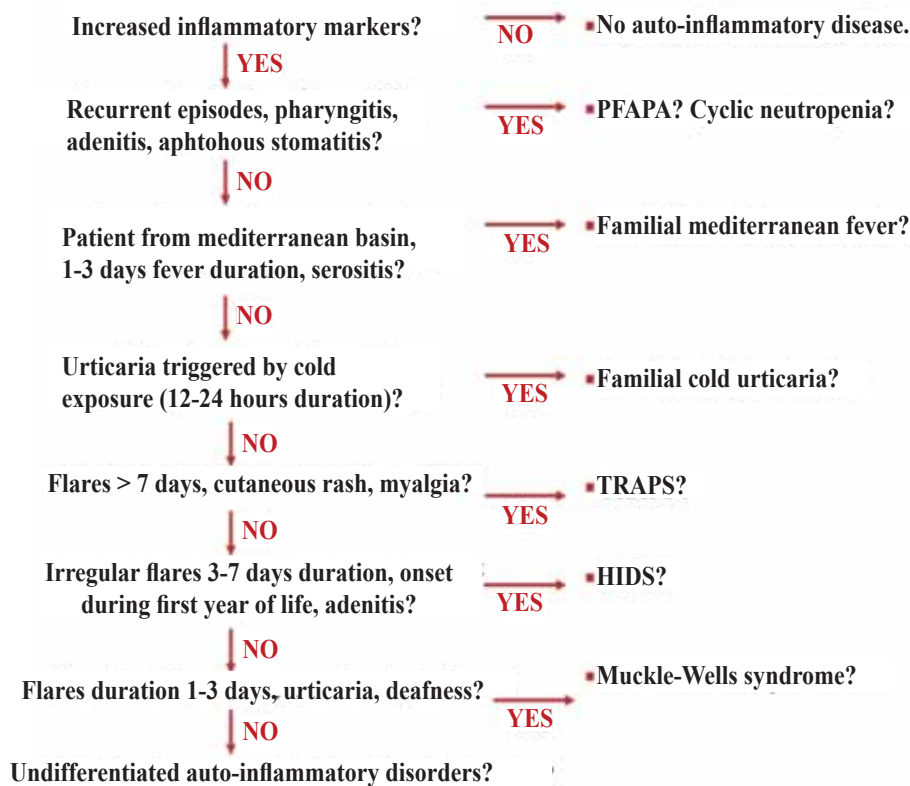
of TNF- α ; the average value of TNF- α was 11.26 pg/ml for the group PFAPA and 13.2 pg/ml for the non-PFAPA group; concerning the value of C-reactive protein, the average value of PFAPA patients was 19.72 mg/l (range 2.4 - 95 mg/l) compared with the value of 5.04 mg/l for non-PFAPA patients (see table below).

CONCLUSIONS

1st evaluation.

1. PFAPA diagnosis is established late.
2. It is useful to disseminate information about this entity in order to determine early diagnosis and avoid unnecessary use of antibiotic treatment.

Auto-inflammatory diseases - diagnostic algorithm



2nd evaluation.

1. TNF α , IL-8, IL-10 are not useful to assess PFAPA evolution;
2. The C-reactive protein remains a sensitive marker for PFAPA disease activity, even between PFAPA flares;
3. The current study has not confirmed the literature data.

TAKE HOME MESSAGES

When should we think of PFAPA? We will consider this entity when a patient has a range of these features: fever with periodic evolution (variable interval, 2 - 8 weeks), beginning in the first 5 years of life (often after the age of 2 years), patients with a medical history with frequent episodes of tonsillitis interpreted as “purulent tonsillitis” but with repeat-

ed negative pharyngeal exudate results, lymphadenopathy, associated abdominal pain, aphthous stomatitis (in a small percentage of cases), good response to steroids (fever flares drop in 1-4 hours after oral or intravenous therapy with steroids).

It is pointed that fever is not influenced by antibiotic therapy and symptoms during flares include (besides fever, adenopathy and aphthous stomatitis), malaise, arthritis/arthritis, abdominal pain and dysphagia. Medical history, elaborate clinical examination, information on ethnicity or origin of the patient and the patient diary card are useful for diagnosis.

An algorithm for diagnosis of auto-inflammatory diseases is presented below.

REFERENCES

1. **Stojanov S., Hoffmann F., Kerry A., Renner E.D., Hartl D.** (2006), Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response, *Eur Cytokine Netw* 17:90- 97.
2. **Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R.** (1987), Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis, *J.Pediatr* 110: 43-46.
3. **Marshall G.S., Edwards K.M., Butler J., Lawton A.R.** (1989), PFAPA syndrome, *Pediatr Infect Dis J*, 8: 658-659.
4. **Padeh S., Brezniak N., Zemer D., Pras E., Livneh A.** (1999), Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome, *J Pediatr*, 135: 98-101.
5. **Tasher D., Somekh E., Dalal I.** (2006), PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed, *Arch Dis Child*, 9: 981-984.
6. **Thomas K.T., Feder H.M. Jr, Lawton A.R., Edwards K.M.** (1999), Periodic fever syndrome in children, *J Pediatr*, 135: 15-21.
7. **Galanakis E., Papadakis C.E., Gianoussi E., Karatzanis A.D., Bitsori M., Helidonis E.S.** (2002), PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy, *Arch Dis Child*, 86: 434-435.
8. **Leong S.C., Karkos P.D., Apostolidou M.T.** (2006), Is there a role for the otolaryngologist in PFAPA syndrome? A systematic review, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 70: 1841-1845.

SINDROMUL MARSHALL (PFAPA). EXPERIENȚA CLINICII DE PEDIATRIE SIBIU

Iurian Sorin Ioan¹, Bogdan Mehedintu²

¹Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

²Unitatea Primiri Urgențe, Spitalul Clinic de Pediatrie, Sibiu

REZUMAT

PFAPA este boală autoinflamatorie cronică caracterizată prin febră recurentă, stomatită aftoasă, faringită și adenopatie. Autorii prezintă particularitățile diagnostice și evolutive ale pacienților diagnosticați cu PFAPA, precum și pattern-ul citokinic al acestora. Au fost incluși în studiu 22 de pacienți cu sindrom Marshall. S-a analizat pentru întregul lot vârsta de debut a simptomatologiei, durata dintre puseele febrile, durata de la debut la stabilirea diagnosticului, informații despre bilanțul inflamator. Legat de profilul citokinic, au fost comparate 2 loturi: „lotul PFAPA” incluzând pacienți între pusee și „lotul non-PFAPA” incluzând copii sănătoși (lot martor). S-a studiat bilanțul inflamator și nivelul citokinelor pro-inflamatorii/anti-inflamatorii pentru cele 2 loturi, în vederea identificării unui marker biologic sensibil pentru evoluția bolii. Datele au fost analizate statistic utilizând „sample t test”.

Rezultate. S-a remarcat indexul de suspiciune redus pentru PFAPA, boala fiind subdiagnosticată, iar diagnosticul stabilindu-se cu întârziere. Din analiza comparativă a bilanțului inflamator și citokinic, s-a observat creșterea semnificativă a valorilor proteinei C reactive la lotul PFAPA versus lot martor, confirmând valoarea prognostică a acestei investigații pentru pacienți în perioada intercritică.

Concluzii. Diagnosticul PFAPA se stabilește tardiv. Proteina C reactivă rămâne un marker sensibil pentru evoluția bolii, chiar și între puseele de activitate.

Cuvinte cheie: sindromul Marshall, copil

PFAPA (sindromul Marshall) este o boală autoinflamatorie caracterizată prin febră recurentă, stomatită aftoasă, faringită și adenopatie latero-cervicală/subangulo-mandibulară.

Bolile autoinflamatorii sunt caracterizate prin inflamație generalizată și recurentă, fără decelare de cauze infecțioase sau autoimune.

Dintre bolile autoinflamatorii cu transmitere ereditară se menționează:

- febra mediteraneană familială și sindromul hiper IgD (aciduria mevalonică): boli cu transmitere autozomal-recesivă;
- TRAPS („tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome“), sindromul PAPA („pyogenic arthritis, pioderma gangrenosum, acne“), sindromul Blau, CAPS („cryopyrin-associated periodic syndromes“ incluzând CINCA, sindromul Muckle-Wells și urticaria familială la rece): boli cu transmitere autozomal-dominantă.

Sindromul Marshall face parte dintre bolile autoinflamatorii fără transmitere ereditară dovedită, din aceeași categorie făcând parte și artrita idiopatică juvenilă cu debut sistemic, boala Still cu debut la vârsta de adult, osteomielite cronică recurentă multifocală (CRMO), boala Behcet etc.

PFAPA

Reprezintă cea mai frecventă febră periodică la copil, a cărei cauză este necunoscută. Nu s-au decelat cauze infecțioase, de aceea se consideră a fi non-contagioasă. Unele studii au raportat, chiar și între puseele febrile, anomalii ale sistemului imun, respectiv creșterea nivelului de citokine pro-inflamatorii (IL-1 β , IL-6, TNF α) în paralel cu reducerea nivelului de citokine anti-inflamatorii (IL-10) (1).

Deși prima descriere a bolii datează din 1987 și se datorează lui Marshall (2), această afecțiune rămâne subdiagnosticată, fiind relativ puțin cunoscută în rândul pediatrilor și medicilor de familie.

Adresa de corespondență:

Sorin Ioan Iurian, Spitalul Clinic de Pediatrie, Str. Pompeiu Onofreiu nr. 2-4, Sibiu

e-mail: iurian_sorsab@hotmail.com

Criteriile de diagnostic au fost stabilite în 1989 (3) și includ: febră recurentă periodică cu debut < 5 ani; cel puțin unul dintre următoarele simptome: stomatită aftoasă, adenită cervicală, faringită; excluderea neutropeniei ciclice; pacient complet asimptomatic între pusee; fără tulburări de creștere și dezvoltare.

Caracteristica bolii este dată de recurența febrei (debut frecvent în jurul vârstei de 2 ani, odată cu intrarea în colectivitate), intervalul dintre puseele febrile fiind o caracteristică individuală (2-8 săptămâni) (4). Durata febrei este de 3-7 zile (5), în timpul puseelor febrile markerii inflamatori având valori moderat – intens crescute și valori cvasi-normale între pusee. Frecvent se constată rezoluția simptomatologiei până la vârsta de 5 ani, alteori până la 10 ani (6) (cu toate acestea au fost raportate cazuri chiar la vârsta adultului).

Diagnosticul diferențial trebuie efectuat, cel puțin la debut, cu următoarele entități: neutropenia ciclică (se impune evaluarea săptămânală a numărului de neutrofile, 6 săptămâni consecutive), infecțiile recurente (malaria, bruceloză, infecția cu *Borrelia recurrentis*, mononucleoză infecțioasă etc.), afecțiunile maligne și bolile autoimune.

Patogenia este incomplet cunoscută, rol major atribuindu-se anomaliei imunității înăscute. Se recunoaște implicarea receptorilor „pattern recognition receptors” (PRR), cu rol în semnalizarea pericolelor. Din această categorie se consideră a avea rol patogen în PFAPA receptorii NOD-like: receptorul NALP₃ ce poate fi activat de toxine microbiene/ARN bacterian/acid uric/ATP, precum și receptorul NOD₂.

TRATAMENT

Steroizii opresc, de obicei, evoluția bolii în câteva ore (medicație administrată po sau intravenos) (6). În schimb, utilizarea steroizilor poate conduce la scurtarea intervalului dintre puseele febrile (în cazuistica proprie – doar în 10% dintre cazuri). Amigdalectomia determină rezoluția simptomatologiei în 80-90% dintre cazuri (7), de aceea este dificil de stabilit, uneori, oportunitatea intervenției chirurgicale în contextul rezoluției spontane a bolii până în jurul vârstei de 10 ani (8). Pentru prevenția puseelor febrile, unii autori recomandă Cimetidină po în doza de 20-30 mg/kg.corp/zi (observație neconfirmată, la 2 cazuri din cazuistica personală la care s-a încercat această terapie).

MATERIAL ȘI METODE

Lotul de pacienți diagnosticați cu PFAPA a fost supus la 2 evaluări.

Evaluarea 1

Scop

Caracterizarea pacienților cu PFAPA din punct de vedere clinic și paraclinic în vederea îmbunătățirii diagnosticului.

Au fost incluși în studiu 22 de pacienți de vârstă pediatrică care au îndeplinit criteriile de diagnostic (vezi mai sus). Evaluarea pacienților a inclus analiza următorilor parametri: vârsta de debut a simptomatologiei pentru sindromul Marshall; durata (săptămâni) dintre puseele febrile; durata de la debutul bolii la stabilirea diagnosticului de PFAPA; caracterizarea bilanțului inflamator (evaluarea valorilor proteinei C reactive) în timpul puseelor febrile.

Evaluarea 2

Scop

Caracterizarea pattern-ului inflamator pentru pacienții PFAPA în vederea depistării unui marker biologic care să permită aprecierea evoluției bolii. S-au analizat, de manieră comparativă, 2 loturi:

– „lotul PFAPA” a inclus 6 pacienți confirmați cu sdr. Marshall. Criteriile de includere au fost:

- **A.** pacienții cu vârsta sub 10 ani ce respectă criteriile diagnostice;
- **B.** pacienți aflați între puseele febrile;

– „lotul non-PFAPA” a cuprins 4 subiecți sănătoși (lot martor). Criteriile de includere în acest lot au fost similare cu cele din lotul PFAPA, pentru ca cele 2 loturi să fie omogene (pacienți afebrili cu vârsta sub 10 ani).

Pentru ambele loturi s-a studiat nivelul seric al procalcitoninei (pentru excluderea infecțiilor bacteriene), proteina C reactivă, citokine pro-inflamatorii (factorul de necroză tumorală TNF-alfa și interleukina IL-8) și citokina pro-inflamatorie IL-10. Citokinele au fost analizate (laborator Germania) folosind tehnicile ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), EIA (enzyme immunoassay) și CLIA (chemiluminescent immunoassay). Datele au fost prelucrate statistic utilizând „sample t test”.

REZULTATE

Evaluarea 1

Din analiza celor 22 de pacienți cu PFAPA, s-au obținut următoarele rezultate: vârsta medie de debut a simptomatologiei a fost 44,09 luni; durata de la debut la diagnostic a fost de 52,5 luni, sugerând indexul mic de suspiciune pentru PFAPA (afecțiune subdiagnosticată); durata dintre pusee a fost 7,5 săptămâni (interval 3-20 săptămâni); valorile medii

ID	Prot. C reactivă (mg/l)	TNF-alfa (ELISA) Valori normale < 8,1 pg/ml	IL-8 (CLIA) Valori normale < 15 pg/ml	IL-10 (EIA) Valori normale < 9,1 pg/ml
Pacient 1	9,88	10,5	< 5	< 5
Pacient 2	2,40	9,3	< 5	< 5
Pacient 3	3,25	10,4	< 5	< 5
Pacient 4	95	14,5	12,8	< 5
Pacient 5	2,69	13,1	6,3	< 5
Pacient 6	5,08	9,8	< 5	< 5
	Valoare medie = 19,71 mg/l	Valoarea medie = 11,26 pg/ml		
Grup control				
Subiect 1	10	17,9	< 5	< 5
Subiect 2	3,67	12,7	< 5	< 5
Subiect 3	3,95	11,2	5,5	< 5
Subiect 4	4	11	< 5	< 5
	Valoarea medie = 5,405 mg/l	Valoarea medie = 13,2 pg/ml		

ale proteinei C reactive au variat în intervalul 35,77-89,77 mg/l (valoare normală < 6 mg/l).

Evaluarea 2

Analizând cele 2 loturi, am obținut următoarele rezultate: subiecții ambelor grupuri au prezentat valori serice normale pentru IL-8 și IL-10 și valori crescute pentru TNF- α ; valoarea medie TNF α = 11,26 pg/ml pentru grupul PFAPA și 13,2 pg/ml pentru grupul non-PFAPA; referitor la valoarea proteinei C reactive, valoarea medie la pacienții PFAPA a fost 19,72 mg/l (interval 2,4-95 mg/l) comparativ cu valoarea 5,04 mg/l la pacienții non-PFAPA (vezi tabelul de mai sus).

CONCLUZII

Evaluarea 1

1. Diagnosticul PFAPA se stabilește tardiv.
2. Este utilă diseminarea informațiilor despre această entitate pentru stabilirea precoce a diagnosticului și evitarea utilizării nejustificate a antibioterapiei.

Evaluarea 2

1. TNF α , IL-8, IL-10 nu sunt utile pentru aprecierea evoluției PFAPA;
2. Proteina C reactivă rămâne un marker sensibil pentru activitatea bolii PFAPA, chiar și între puseele PFAPA;

3. Studiul de față nu a confirmat datele din literatura de specialitate.

DE REȚINUT

Când ar trebui să ne gândim la PFAPA? Vom avea în vedere această entitate când pacientul prezintă o serie de caracteristici: febră cu evoluție periodică (interval variabil, 2-8 săptămâni), debutul în primii 5 ani de viață (frecvent după vârsta de 2 ani), pacient în antecedente cu frecvente episoade de amigdalită interpretate ca „pultacee“, dar cu exsudat faringian negativ la repetate evaluări, adenopatie satelită subangulo-mandibulară, dureri abdominale asociate, afte în cavitatea bucală (în cazuistica personală doar în 1/3 dintre cazuri), puseele febrile remit prompt (1-4 ore) după corticoterapie administrată po sau iv.

De remarcat faptul că febra nu este influențată de terapia cu antibiotice, iar simptomatologia din timpul puseelor (în afară de febră, adenopatie și afte), include stare generală alterată, artralгии, dureri abdominale și disfagie.

Utile pentru stabilirea diagnosticului sunt anamneza, examen clinic minuțios, informațiile despre etnia sau originea pacientului și jurnalul pacientului.

În încheiere, prezentăm un algoritm util pentru diagnosticul bolilor autoinflamatorii.

Algoritm diagnostic boli autoinflamatorii

