

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*, mononucleoza infecțioasă etc.), afecțiunile maligne și bolile autoimune.

Patogenia este incomplet cunoscută, rol major atribuindu-se anomaliilor 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 doză 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 cazistica 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

