



# 10

## Σύνδρομο PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis)

Σωφρονίδης Σωφρόνιος  
Τραχανά Μαρία

### Εισαγωγή

Το σύνδρομο PFAPA ή αλλιώς σύνδρομο Marshall, είναι ένα αυτοφλεγμονώδες νόσημα αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από περιοδικό πυρετό που συνδυάζεται με αφθώδη στοματίτιδα, φαρυγγοαμυγδαλίτιδα και τραχηλική λεμφαδενίτιδα. Είναι σχετικά σπάνιο σύνδρομο που εμφανίζεται σε ηλικίες κάτω το 5 ετών και ακολουθεί αυτόματη ύφεση μετά από λίγα χρόνια. Τα παιδιά με σύνδρομο PFAPA είναι κατά τα άλλα υγιή, με φυσιολογική ψυχοκινητική ανάπτυξη. Η διάγνωση τίθεται εξ αποκλεισμού άλλων καταστάσεων περιοδικού πυρετού ενώ η αντιμετώπισή του βασίζεται κατά κύριο λόγο στην υποστηρικτική αγωγή με αντιπυρετικά και κορτικοστεροειδή. Τα τελευταία χρόνια γίνεται λόγος για τα οφέλη της αμυγδαλεκτομής σε ορισμένες περιπτώσεις, ενώ κατά άλλους είναι αμφιλεγόμενα.

### Περιγραφή περίπτωσης

Άρρεν νήπιο τριών ετών προσήλθε στην κλινική μας λόγω υποτροπιαζόντων εμπύρετων από ηλικίας 2 μηνών, ύψους έως και 40°C, με διάρκεια 5 έως 7 ημέρες και έπειτα πλήρη ύφεση. Κατά τη διάρκεια των εμπύρετων το νήπιο εμφάνιζε φαρυγγοαμυγδαλίτιδες, άφθες στη στοματική κοιλότητα και τραχηλική λεμφαδενοπάθεια με ετερόχρονη εμφάνιση όμως των συμπτωμάτων αυτών. Τα επεισόδια είχαν περιοδικότητα 15 ημερών περίπου ενώ σχεδόν σε κάθε εμφάνιση τους το νήπιο εξεταζόταν από διάφορους παιδιάτρους και ελάμβανε συχνά αντιβιοτική αγωγή.

Συγκεκριμένα: σε ηλικία 2 μηνών, το βρέφος τότε, εισήχθη σε επαρχιακό νοσοκομείο λόγω γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών επί πυρετού (ΘΣ 39°C), όπου νοσηλεύθηκε για 8 ημέρες. Κατά την αντικειμενική εξέταση του ανευρέθησαν αμυγδαλίτιδα και αφθώδη στοματίτιδα και ετέθη σε αντιπυρετική και αντιβιοτική αγωγή.

Σε ηλικία 9 μηνών εμφάνισε δεύτερο επεισόδιο πυρετικών σπασμών με προσήλωση βλέμματος και περιστοματική κυάνωση διάρκειας 2-4 λεπτών και εισήχθη πάλι στο ίδιο επαρχιακό νοσοκομείο από όπου διακομίσθηκε στην κλινική μας για περαιτέρω διερεύνηση των σπασμών. Κατά τη νοσηλεία του, το βρέφος τότε, δεν εμφάνιζε άλλα συμπτώματα, ήταν απύρετο και η αντικειμενική του εξέταση δεν ανέδειξε κάτι παθολογικό.

Δύο ημέρες μετά την έξοδο, το βρέφος εμφάνισε και πάλι πυρετό, αυτή τη φορά όμως με όλη τη συμπτωματολογία της στοματίτιδας, αμυγδαλίτιδας και τραχηλικής λεμφαδενοπάθειας και εισήχθη και πάλι στο νοσοκομείο της περιοχής του.

Σε ηλικία 2 ετών και για πρώτη φορά, διαπιστώθηκε εντελώς τυχαία η ευεργετική δράση της κορτιζόνης στην εμφάνιση της συμπτωματολογίας, όταν λόγω επιμονής του πυρετού στην αντιπυρετική αγωγή χορηγήθηκε στο παιδί δεξαμεθαζόνη. Έκτοτε σε επιμονή του πυρετού χορηγούνταν πάντα κορτιζόνη και παρατηρείτο ύφεση των συμπτωμάτων χωρίς όμως να τεθεί ποτέ η υπόνοια του συνδρόμου PFAPA.

Σε ηλικία λοιπόν 3 ετών και έπειτα από μια μακρόχρονη ταιλωπώρια τόσο του παιδιού όσο και της οικογένειάς του, αυτό παραπέμφθηκε στο παιδορευματολογικό ιατρείο της κλινικής μας προς διερεύνηση τυχόν ανοσοανεπάρκειας.

Από το οικογενειακό ιστορικό αναφέρθηκε αμυγδαλεκτομή της μητέρας σε ηλικία 18 ετών καθώς επίσης και της 9χρονης αδελφής σε ηλικία 8,5 ετών.

Κατά την εισαγωγή στην Α' Παιδιατρική κλινική, επρόκειτο για νήπιο με ικανοποιητική ανάπτυξη ΒΣ: 22,5kg (>>97η ΕΘ), εμφάνιζε πυρετό με ΘΣ: 39°C ανά 3-4ωρο με ρίγος, από τριημέρου, ανθεκτικό στα αντιπυρετικά. Από την ωτοσκόπηση διαπιστώθηκε ωτίτιδα (Αρ) ενώ από την στοματική κοιλότητα εξέρυθρα παρίσθημα με επιχρίσματα στις αμυγδαλές και αφθώδη στοματίτιδα. Συνυπήρχαν ρινίτιδα και αδενοειδές προσώπιο. Επίσης παρουσίαζε ψηλαφητούς τραχηλικούς λεμφαδένες στην πρόσθια και πλάγια τραχηλική χώρα άμφω. Από τα λοιπά συστήματα δεν ανευρέθη κάτι παθολογικό.

Στον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκε λευκοκυττάρωση (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων: 29900, με πολυμορφοπυρηνικό τύπο: 79%), αιμοπετάλια 558000 k/μl, ΤΚΕ: 66mm/h, CRP: 83.6mg/l. Ο λοιπός βιοχημικός, ορολογικός και ανοσολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός.

Από τη λήψη και μόνο του ιστορικού τέθηκε εξ αρχής η υπόνοια του συνδρόμου PFAPA. Στη διαφορική διάγνωση όμως, εντάχθηκαν η πιθανή ανοσοανεπάρκεια, η κυκλική ουδετεροπενία ή κάποιο άλλο σύνδρομο περιοδικού πυρετού (Οικογενής μεσογειακός πυρετός [ΟΜΠ], Υπέρ IgD σύνδρομο [HIPS], σύνδρομο σχετιζόμενο με ανεπάρκεια του υποδοχέα του TNF-α [TRAPS]) τα οποία όμως αποκλείστηκαν βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών, της ηλικίας εμφάνισης του συνδρόμου, της περιοδικότητας αυτού καθώς επίσης και του ελεύθερου οικογενειακού ιστορικού.

Μετά την οριστική διάγνωση, ο ασθενής τέθηκε σε αγωγή με πρεδνιζολόνη σε δόση 1mg/kg για 2 ημέρες και 0,5 mg/kg για άλλες δύο με αποτέλεσμα την απυρεξία το πρώτο 24ωρο αγωγής και πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων την επομένη. Επίσης συνεστήθη ωτορινολαρυγγολογικός έλεγχος και προγραμματισμός αμυγδαλεκτομής καθώς επίσης και λήψη πρεδνιζολόνης 1mg/kg για δύο ημέρες κατά την έναρξη κάθε νέου επεισοδίου.

## Συζήτηση

Το σύνδρομο PFAPA περιγράφηκε πρώτη φορά το 1989 από τον Marshall et al. (Marshall's Syndrome). Ανήκει στα αυτοφλεγμονώδη νοσήματα και είναι αγνώστου αιτιολογίας χωρίς εμφανή κληρονομική προδιάθεση. Πιθανολογείται δυσλειτουργία στη ρύθμιση των φλεγμονωδών κυτταροκινών και συγκεκριμένα βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα IFN-γ, TNF-α, IL-6 κατά τη διάρκεια του πυρετού. Μικροοργανισμοί της φυσιολογικής χλωρίδας του στόματος και κυρίως των αμυγδαλών, ενδεχομένως να πυροδοτούν τη νόσο. Τέλος, παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με άλλα σύνδρομα περιοδικού πυρετού γενετικής προδιάθεσης η κληρονομικής αιτιολογίας.

Συνήθως εμφανίζεται σε ηλικία κάτω των 5 ετών ( $4,2 \pm 2,7$  έτη) με κλινικές εκδηλώσεις **περιοδικό πυρετό** που εμφανίζεται αιφνιδίως, συχνά με ρίγος και επίπεδα  $38,9-41,1\text{oC}$  (μπορεί να υπάρχουν και πρόδρομα συμπτώματα από την προηγούμενη ημέρα). Η διάρκεια του πυρετού είναι 3-7 ημέρες και ύφεση των συμπτωμάτων με μεσοδιαστήματα ελεύθερα πυρετού 2-8 εβδομάδες. **Αφθώδης Στοματίτιδα** (70%) συνήθως στα χείλη ή στον βλενο-

γόνου της στοματικής κοιλότητας με επώδυνα έλκη και **φαρυγγίτιδα ή αμυγδαλίτιδα** κατά τη διάρκεια του πυρετού. Τέλος συχνή είναι η **τραχηλική λεμφαδενοπάθεια** με ευαισθητους, διογκωμένους λεμφαδένες στην πλειοψηφία των ασθενών. Η εμφάνιση των παραπάνω συμπτωμάτων δεν είναι πάντα ταυτόχρονη αλλά μπορεί να εμφανίζονται σε διαφορετικά επεισόδια όλα μαζί ή κάποια από αυτά. Επιπρόσθετα συμπτώματα και εκδηλώσεις όπως κακουχία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, κεφαλαλγία, διάρροια, αρθραλγίες, βήχας και εξάνθημα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια του εμπυρέτου.

Τα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου PFAPA είναι τα εξής:

1. **Υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού (>3) διάρκειας <7 ημέρες με μεσοδιάστημα 2-8 εβδομάδες, έναρξη <5ετών**
2. Γενικά συμπτώματα, απουσία λοίμωξης ανώτερου αναπνευστικού και ένα από τα παρακάτω:
  - **Αφθώδης στοματίτιδα**
  - **Φαρυγγίτιδα**
  - **Τραχηλική λεμφαδενοπάθεια**
3. **Φυσιολογική ανάπτυξη και μεσοδιαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων**
4. **Υποχώρηση των συμπτωμάτων με χορήγηση κορτιζόνης**
5. **Αποκλεισμός** κυκλικής ουδετεροπενίας, HIDS, TRAPS και ΟΜΠ

Ο αποκλεισμός της κυκλικής ουδετεροπενίας είναι εύκολος με αξιολόγηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάρκεια του πυρετού ενώ του συνδρόμου του σχετιζόμενου με τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων (TRAPS) καθώς και του οικογενή μεσογειακού πυρετού αποκλείεται από την απουσία θετικού οικογενειακού ιστορικού, της ηλικίας έναρξης των συμπτωμάτων και της διάρκειας του πυρετού (μικρότερη στον ΟΜΠ και μεγαλύτερη στο TRAPS). Τέλος το υπέρ IgD σύνδρομο εμφανίζεται και αυτό συνήθως σε διαφορετικό χρόνο (νεογνική ηλικία) και αποκλείεται από τις φυσιολογικές τιμές της ανοσοσφαιρίνης D καθώς και του μεβαλονικού οξέος στα ούρα.

Διαγνωστικά εργαστηριακά ευρήματα δεν υπάρχουν όπως επίσης και αιτιολογική θεραπεία. Η αντιμετώπισή του συνίσταται σε χορήγηση κορτιζόνης σε δόση 2mg/kg άπαξ κατά την έναρξη των συμπτωμάτων ή 1mg/kg για δύο ημέρες και άλλα 0,5mg/kg για άλλες δύο. Η χορήγηση σιμετιδίνης σε δόση 150 mg x2 ή 20-40mg/kg ημερησίως μπορεί να βοηθήσει κάποιους ασθενείς και προτείνεται για πρόληψη, δοκιμαστικά για διάστημα 6 μηνών. Εάν

δεν επιτευχθεί η απουσία των συμπτωμάτων πρέπει να διακόπτεται μετά το διαστήμα αυτό. Τέλος, η αμυγδαλεκτομή, αν και αμφισβητούμενη μέθοδος θεραπείας, φάνηκε ότι προσφέρει πλήρη ύφεση έως και στο 50% των περιπτώσεων πιθανότατα λόγω της συμμετοχής κάποιων αντιγόνων στο παρέγχυμα των αμυγδαλών που πυροδοτούν τα επεισόδια μέσω μιας ανοσολογικής διεργασίας. Το σύνδρομο PFAPA όμως δεν πρέπει και δεν αποτελεί απόλυτη ένδειξη αμυγδαλεκτομής.

Το σύνδρομο PFAPA αν και σπάνιο θα πρέπει να είναι γνωστό στον γενικό παιδίατρο και να τίθεται πάντα η υπόνοιά του σε περίπτωση περιοδικού εμπυρέτου σε κατά τα άλλα υγιές παιδί με φυσιολογική ανάπτυξη, διότι όπως γίνεται εμφανές από την περίπτωση μας, μπορεί μεν να μην επηρεάζει τη σωματική ανάπτυξη του παιδιού αλλά έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής και την ψυχοσύνθεσή του εφόσον έχει χρόνια πορεία και μπορεί να οδηγήσει σε πολλές και άσκοπες εξετάσεις και νοσηλείες.

### Βιβλιογραφία

1. Κανακούδη-Τσακαλίδου Φ, Κατζός Γ. Βασική Παιδιατρική, 2η έκδοση. Θεσσαλονίκη, University Studio Press, 2007.
2. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiation of PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. *Pediatrics* 2009;124:721-727.
3. Berlucci M, Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Orphanet encyclopedia*.  
<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PFAPA.pdf> accessed on 24/11/2009
4. Berlucci 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
5. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002;86:434-435.
6. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM, Effectiveness of Adenotonsillectomy in PFAPA Syndrome: A Randomized Study *J Pediatr*. 2009;155:250-253

