

# Síndrome de Marshall o PFAPA. Diagnóstico y seguimiento en un Centro de Atención Primaria

## *PFAPA síndromea edo Marshall-en síndromea: bere diagnostikoa eta jarraipena Osasun Zentroko kontsultan*

I. Bizkarra Azurmendi<sup>1</sup>, M. López Mateo<sup>2</sup>, X. Txakartegi Etxebarría<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pediatriako M.I.R. Gurutzetako Ospitalean.

<sup>2</sup>Familia Medikua Osakidetzako Bizkaiko Barnealdea. <sup>3</sup>Pediatra Gernika-Lumoko Osasun Zentroan.

SARRERA

PFAPA síndromea (periodic fever, aphthas, pharyngitis, cervical adenopaties) edo Marshall-en síndromea etiologia ezezaguneko gaixotasun kronikoa da eta bere desberdintzeko diagnostikoa sukar errepikarizko síndromeen artean dago. Bere intzidentzia ez da ezaguna baina seguruenik ez da gaixotasun hain "arraroa".

Sukar errepikariekin kudeaketa zaila izan ohi dute, desberdintzeko diagnostikoa zabalda da eta estualdia sortu ohi du familiaren baitan.

PFAPA síndromearen susmoa baldintza batzuk betetzen dituen sukar errepikaria duen eta krisietatik kanpo guztiz normal dagoen umearen aurrean sortzen da eta ez du laborategiko markatzailerik. Beraz, beste kausa batzuk baztertuz eta jarraipena eginez finkatzen da bere diagnostikoa. Susmoa, diagnostikorako ikerketa, jarraipena eta tratamendua Osasun Zentroko Pediatritatik egin daiteke.

### OHAR KLINIKOA

N.I.V., 3,5 urteko neskatila, 2 eguneko sukar eta eztarriko minarekin dator kontsultara, gainera sintomarik gabe. Amigdalitis exudatiboa eta adenopatia ez oso nabariak azaltzen ditu miaketa fisikoan eta estreptokokorako latex test-a negatiboa suertatzen da. Gurasoei amigdalitis birikoaren diagnostikoa ematerakoan, diagnostiko hori sarritan izan ohi duela ohartarazten dute. Gaineratzen dute ere, umeak 2 urte bete zituenetik 5 bat astero eta urtaro guztietan 5-7 egun dirauen sukar-aldia izaten duela, azken aldietan ez dutela kontsultara ekarri eta umea eskolako jangelatik atera egin behar izan dutela egun erdiak etxean egiten zitueto.

Bere istorio klinikoa berraztertuz, nabaritzen da 5 aldiz kontsultan eta 3 aldiz

ospitalerako larrialdi zerbitzuan izan duela amigdalitis biriko edo estomatitis aftoso diagnostikoa, beti sukar altuarekin. Gainerako sintomatologiari ez ohi du izan, 3 aldiz guztira egiaztatzen dira adenopatiak eta estreptokokorako latex test-a negatiboa izan da egin zaion 3 aldietan.

Arestikoa kontutan harturik, sukar errepikaria azaltzen dituzten 7 síndromeen artean desberdintzeko diagnostikoa dirudi egokia. Zazpiak kontutan harturik analisi bat egiten zaio zeinak leukozitosia eta parametro inflamatorioen igoera erakusten ditu. Kontutan izanik klinika eta analisia, eta beste 6 síndromeak heredagarriak direla, PFAPA (aldizkako sukarra, adenopatiak, faringitisa eta aftak) edo Marshall-en síndromearen probabilitateari zuzentzen da arreta kasu honetan. PFAPA síndrome moduan zehazteko baldintza batzuk bete behar ditu, kasu honek egiten duena. Ordutik hona beste 5 sukar krisi-aldi izan ditu zeinetan adenopatiak egiaztatzen diren guztietan, azken hiruetan baita abdomeneko mina eta beherakoa ere agertu direlarik.

Gaixotasun inflamatorioa izanik, kortikoiderik erantzuten dio berehala PFAPA síndromeak, eta hala gertatzen da kasu honetan ere, azken 6 sukar-krisietan dosi bakan baten aurrean sukarra guztiz desagertuz.

### PFAPA SÍNDROMEAK EDO MARSHALL-EN SÍNDROMEAK

1987. urtean deskribatu zuen Marshall-ek lehengo aldiz.<sup>(1)</sup> Beranduago PFAPA akronimoarekin ere izendatua izan da (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis eta cervical adenitis*).

### Epidemiologia

Gaixotasunaren intzidentzia ez da zehazki ezagutzen. Izan ere, gaixotasun arina eta autolimitatua denez sarritan ez da diag-

nostikatzen eta ondorioz pentsa genezake-ena baino ohikoagoa da.

Sexuari dagokionez gizonezkoetan<sup>(2)</sup> maiztasun handiagoz ematen da (%55-71) eta arrazarekin ez da erlaziorik ikusi.<sup>(3)</sup>

### Etiopatogenia

Etiologia ezezaguna da. Ez dauka jatorri infekziosoa, orain arte ez baita patogeno infekziosorik isolatzea lortu. Bestalde, herentziari dagokionez oraindik ez da aurkitu gaixotasun honekin erlazionatuta dagoen generik.<sup>(3,4)</sup>

Immunitatearen alterazio bat dagoela uste da, izan ere, episodietan zitokina, interleukina-6, gamma interferoia eta alfa tumor nekrosi faktorea altu izaten dira eta bestalde prednisona ematean erantzun deigarria gertatzen da bat-bateko sukar jeitsiera emanez.<sup>(5)</sup>

### Klinika

Sindrome honen ezaugarri nagusia sukar errepikaria da. Gehienetan sukarra bat-batekoa eta altua izaten da (39-41°C) eta 3-5 egunez mantentzen da, kasuen % 50ean bat-batean desagertuz eta gainontzeko kasuen erdian aldiz gradualki jaitsiz. Sukaraldi hauek 5 urte aurretik hasten dira (2,8 urterekin gutxi gorabehera) eta 3-5 astero errepikatzen dira.<sup>(6)</sup> Orokorrean episodio hauek urteetan mantentzen dira (4,5 urteko batz bestekoarekin) eta 10 urte bete aurretik berez desagertzen dira kasu gehienetan, hala ere, deskribatu izan dira PFAPA sindromedun kasu gutxi batzuk helduetan ere.<sup>(7)</sup> Urteetan zehar ezaugarri eta aldizkakotasun berdina izaten dute, dena den garrantzitsua da azpimarratzea sukaraldiak maiztasun gutxiagorekin agertzen direla desagertu aurretik.<sup>(8)</sup> Interkrisietan pazienteak asintomatiko egoten dira eta euren adineko haurren prozesu infekzioso berdina izaten dituzte. Garapen psikomotorrea eta hazkuntza normala izaten dute eta ez dute infekzio kroniko, gaixotasun au-

TAULA I

| Sintoma/Seinua         | Frekuentzia |
|------------------------|-------------|
| Sukarra                | %100        |
| Faringoamigdalitisa    | %72         |
| Lepoaldeko adenopatia  | %88         |
| Ahoko aftak            | %70         |
| Artralgiak             | %79         |
| Abdomeneko mina        | %49         |
| Zefalea                | %60         |
| Beherakoa, exantema... | %12-16      |

toimmune ezta minbizia izateko arrisku handiagorik.

Sukarrarekin batera beste sintoma batzuk ere agertzen dira. Orokorrean frekuenteenak honako hauek dira (Taula I)<sup>(3)</sup>.

### Diagnostikoa

Datu analitikoak inespezifikokoak dira, horregatik, PFAPA sindromearen diagnostikoa klinikoa da.<sup>(9)</sup> Parametro analitikoetan leukozitosisa eta fase akutuko erreaktanteen igoera ager daitezke, baina interkrisietan beti normalizatzen dira. Honako hauek dira diagnostikorako bete beharreko ezaugarri klinikoak:<sup>(3)</sup>

1. Sukar errepikaria
2. Gutxienez hauetako bat:
  - Lepoaldeko adenopatiak
  - Faringoamigdalitisa
  - Estomatitis aftosoa
3. Interkrisietan asintomatiko egotea eta parametro analitikoak normalizatzea
4. Hazkuntza eta garapen psikomotorre normala
5. Ez edukitzea ondorengoak:
  - Neutropenia krisietan
  - Sukar errepikakorren historia familiarra

### Diagnostiko diferentziala

Diagnostiko diferentziala gainontzeko sukar errepikaria duten sindromeekin egin behar da: sukar mediterranear familiarra, Muckle Wells sindromea, CINCA sindro-

mea, TNF hartzaileari lotutako sindromea, Hiper IgD sindromea eta Neutropenia ziklikoa. Baita ere kontutan hartu behar dira gaixotasun autoimmuneak (Lupusa...)<sup>(10,11)</sup>

### Tratamendua

Lehenengo aukerako tratamendu gisa kortikoideen erabilera da onartuena.<sup>(6,7)</sup> Prednisona edo prednisolona dosi bakararrekin (1 mg/kg) kasu gehienetan sukarra bat-batean desagertzen da. Dena den kasu batzutan dosi gehiago gehitu behar dira. Esaterako, lehenengo bi egunetan 1 mg/kg-ko dosia eman daiteke (dosi bakarrean edo bi dositan banatua) eta behar izanez gero 3. eta 4. egunean dosi erdia. Kortikoideen erabilera nahiz eta brote bakoitzaren iraupena bat-batean laburtu, ez du brote kopurua aldatzen. Are gehiago, autore batzuek diote kortikoideen erabilera interkrisien epealdia laburtu dezakeela.<sup>(6,9)</sup>

Antiinflamatorio ez esteroideoak eta paracetamola ez dira oso efektiboak.

Ikusi izan da amigdalektomizatuak izan diren paziente askotan broteak desagertu egin direla, baina ez guztietan. Horregatik, kontutan izanik gaixotasun autolimitatua eta arina dela, printzipioz tratamendu kirurgikoa ez da lehenengo aukerakoa.<sup>(11-13)</sup>

### BIBLIOGRAFIA

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987; 110: 43-46.
2. Padeh S, Stiehm E R, Sundel R, Kaplan S L. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). <http://www.uptodate.com/contents/topicKey=ALLRG/5953>
3. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999; 135: 15.
4. Cazeneuve C, Geneviève D, Amselem S, Hentgen V, Hau I, Reinert P. MEFV gene analysis in PFAPA. *J Pediatr*. 2003; 142: 140-141.

5. 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: 0.
6. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52: 577.
7. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10: 358.
8. Rocco R. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis: síndrome PFAPA en Argentina. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(3): 161-167.
9. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child.* 2006; 91: 981-4.
10. Mongil Ruiz I., Canduela Martínez V. Fiebre periódica. *An Esp Pediatr.* 2002; 57(4): 334-44.
11. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui J I, Blázquez Gamero D, Martín-Nalda, Juanc M, Méndez M, Piñeiro Perez R e Calvo I. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc).* 2011; 74(3): 194-194.
12. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2007; 151: 289.
13. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr.* 2009; 155(2): 250-3.