



## **Risposta terapeutica alla somministrazione di steroidi in una bambina affetta da PFAPA**

Elisabetta De Sando, Luca Artusio, Ilaria Brambilla, Patrizia Bulzomì, Letizia Lupo, Giulia Masa, Silvia Magrassi, Gian Luigi Marseglia

*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

---

### **Abstract**

#### ***Risposta terapeutica alla somministrazione di steroidi in una bambina affetta da PFAPA***

La sindrome PFAPA è una delle principali cause di febbri periodiche in età pediatrica; non è nota l'origine eziopatogenetica. La malattia si presenta in genere prima dei cinque anni e si caratterizza per una febbre elevata a insorgenza improvvisa che dura 3-6 giorni e tende a ricorrere con regolare periodicità (ogni 3-8 settimane) con periodi intercritici di completo benessere. Gli episodi febbrili sono caratterizzati da stomatite aftosa, faringite e linfadenopatia laterocervicale. La terapia si basa sulla somministrazione di Prednisone alla dose di 1-2 mg/kg; per le forme con scarsa risposta alla terapia farmacologica risulta efficace la tonsillectomia. La PFAPA è tuttavia una condizione autolimitante che tende a scomparire spontaneamente con il passare degli anni.

#### ***Therapeutic answer to steroid administration in a little girl affected by PFAPA***

PFAPA syndrome is a relatively common periodic fever in children. Etiology and pathophysiology are undefined. It typically starts in early childhood (between ages 2 and 5 years). This syndrome is characterized by febrile episodes lasting 3 to 6 days and recurring about every 3-8 weeks, aphthous stomatitis, pharyngitis and lymphadenopathy. Patients are healthy between episodes and growth is normal. The treatment is based on administration of 1-2 mg/kg of Prednisone in a single dose at start of symptoms. In the not responding cases can be useful the tonsillectomy. Anyway in few years PFAPA syndrome spontaneously disappears without sequelae.

---

### **Introduzione**

La Sindrome PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*) appartiene alle cosiddette Febbri Periodiche, un gruppo di disordini caratterizzati dalla ricorrenza ciclica di febbre elevata. Oltre alla PFAPA rientrano tra le febbri periodiche alcune forme di natura genetica come la TRAPS (*Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome*), la HIDS (*Hyper-IgD and Periodic Fever Syndrome*), la FMF (*Familial Mediterranean Fever*), la FCAS (*Familial Cold Autoinflammatory Syndrome*), la MWS (*Muckle Wells Syndrome*), la CINCA (*Chronic Infantile Neurologic*

*Cutaneous Articular Syndrome*). Si tratta di malattie diverse sia dal punto di vista genetico sia da quello clinico, prognostico e terapeutico, ma accomunate dal sintomo chiave: il ricorrere di episodi febbrili apparentemente inspiegabili, in assenza di causa evidente, ciclici, a volte con caratteristica periodicità. Possono essere associati sintomi a carico di molti apparati, ma in alcuni casi il quadro clinico può essere oligosintomatico e decorrere con la sola manifestazione febbrile. In corso di episodio febbrile è comune, a tutte queste forme di febbre periodica, l'aumento degli indici di flogosi (leucocitosi neutrofila, elevato valore di VES e PCR). Elementi tipici di queste forme sono:

- febbre ricorrente;
- stato di flogosi che accompagna la febbre e che si esprime con sintomi associati diversi (gastrointestinali, muscoloscheletrici e cutanei);
- intervalli tra gli episodi febbrili caratterizzati da benessere completo (più o meno lunghi e più o meno regolari a seconda delle forme).

La sindrome PFAPA venne descritta per la prima volta nel 1987 da Marshall e per questo definita inizialmente come sindrome di Marshall, successivamente le venne assegnato l'acronimo PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*). La sua incidenza è di 0.4 casi/1000 bambini/anno. L'eziologia è ancora sconosciuta, numerose indagini sono state svolte in questa direzione: l'osservazione di un incremento dei livelli ematici delle citochine proinfiammatorie nei periodi febbrili suggerisce una disregolazione del sistema immunitario che orienta verso un'eziologia autoimmunitaria.

E' stato ipotizzato che la PFAPA rappresenti un disturbo minore dei meccanismi di controllo dell'infiammazione che si rende evidente, forse anche in relazione all'ipertrofia del tessuto linfatico, solo nei primi anni di vita. Secondo alcuni Autori gli episodi febbrili possono dipendere, almeno in un sottogruppo di pazienti, dalla riattivazione di una infezione virale latente da adenovirus.

La PFAPA è caratterizzata da febbre periodica (di solito elevata, con puntate maggiori di 39° C) della durata di circa 3-5 giorni che si ripresenta ogni 3-4 settimane. La ricorrenza degli episodi è molto regolare e con intervallo libero costante. Gli episodi febbrili possono essere accompagnati da malessere, cefalea, nel 40-65% dei casi da ulcere aftose di piccole dimensioni (*afte minor*) superficiali e a rapida risoluzione, nel 95% dei casi da faringite, che può essere eritematosa o essudativa, e nel 60% dei casi da linfadenite satellite laterocervicale in genere bilaterale e di breve durata. Nel 30% dei casi sono presenti artralgie, nel 40-65% dei casi dolori addominali, talora vomito e diarrea.

Importante è la diagnosi differenziale tra le febbri periodiche, di cui fanno parte la PFAPA e la Neutropenia Ciclica, e le febbri ricorrenti non periodiche, come quelle dovute a tonsilliti ricorrenti, ad infezioni da EBV, da HBV, la TRAPS, la FMF, la HIDS. La Neutropenia Ciclica è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante dovuta ad una mutazione a carico del gene ELA-2 che codifica per l'elastasi dei neutrofili; questa condizione si manifesta con la comparsa ogni 3 settimane, per 3-7 giorni, di un quadro clinico caratterizzato da febbre, faringite, adenopatia laterocervicale, stomatite aftosa con afte orali di maggiori dimensioni rispetto a quelle che compaiono nella PFAPA (*afte major*), associato ad un brusco abbassamento del numero assoluto di neutrofili circolanti ( $\leq 200/\text{mm}^3$ ), che determina l'insorgenza di infezioni batteriche anche severe, in particolare otiti e polmoniti.

I criteri di Marshall per la diagnosi di PFAPA sono rappresentati da:

- febbre periodica regolare che inizia prima del 5° anno di vita
- sintomi costituzionali senza segni di infezione respiratoria superiore con almeno uno dei seguenti segni clinici: stomatite aftosa, adenopatia cervicale, faringite
- esclusione di Neutropenia Ciclica
- intervalli tra gli accessi completamente asintomatici
- sviluppo psico-fisico regolare.

Per quanto riguarda il trattamento, è stato osservato come il Prednisone alla dose di 1-2 mg/kg in un'unica somministrazione determini la risoluzione dell'episodio febbrile in corso ma non interferisca

sulla ricorrenza degli episodi, che si ripresentano ciclicamente anche quando ogni episodio viene trattato; la malattia è autolimitantesi e lo steroide funziona solo come sintomatico, quindi la decisione se trattare o meno il bambino con lo steroide deve essere valutata caso per caso.

Nei bambini in cui la sintomatologia è scarsamente controllata dalla terapia farmacologica o gli episodi febbrili sono particolarmente ravvicinati e non presentano miglioramento nel corso del tempo, ma addirittura peggiorano, può essere indicata la tonsillectomia, che induce la completa remissione nel 75-100% dei casi. Alcuni studi hanno dimostrato una risposta efficace nel 30% dei casi trattati con Cimetidina alla dose di 150 mg/die, ma il trattamento con Cimetidina è più complesso per durata (6 mesi), per frequenza delle somministrazioni giornaliere (3 dosi/die) e per costi.

## Caso Clinico

Roberta è una bambina di 2 anni e 5/12 che ha presentato un episodio febbrile della durata di 3 giorni apparentemente non associato a infezioni delle alte vie respiratorie. La mamma riferisce che da allora quasi ogni mese la bambina è malata, generalmente con placche o faringe iperemico o dolori addominali. Viene anche riferita la somministrazione mensile di chemioterapici (principalmente Amoxicillina o altri beta-lattamici). La bambina giunge alla nostra attenzione nel Novembre 2008 quando la mamma, per la presenza di ulcerazioni aftose recidivanti sospetta una MICI. La mamma riferisce che gli episodi febbrili si ripetono, la febbre scompare progressivamente dopo il secondo/terzo giorno, in concomitanza con l'inizio della terapia antibiotica. Nei periodi intercritici Roberta gode di buona salute.

Quando ci si trova di fronte ad un bambino con febbri ricorrenti bisogna innanzitutto valutare se si tratta realmente di febbre ricorrente o di episodi febbrili che si verificano nel corso di infezioni respiratorie ricorrenti (IRR); si parla di IRR in presenza di più di 1 infezione al mese nel periodo compreso tra settembre e aprile, in bambini fra il secondo semestre e il 5° anno di vita, che non hanno un difetto immunologico severo permanente; le IRR sono una condizione benigna che tende a correggersi con l'età. Un bambino soffre di IRR se il suo Pediatra giudica che il numero e la frequenza delle IR sia anormale rispetto ai suoi coetanei che vivono in un ambiente familiare e sociale sovrapponibile.

Al momento della prima visita Roberta presentava un'obiettività cardiaca, toracica ed addominale nella norma, al cavo orale erano presenti lesioni di piccole dimensioni (*aftae minor*) e l'incremento staturo-ponderale appariva ottimo. Durante gli episodi febbrili la piccola presentava febbre elevata (>38°C), piccole aftae generalmente localizzate alla gengiva labiale, linfadenopatia laterocervicale (con linfonodi cervicali raramente di diametro superiore ai 5 cm e in assenza di interessamento linfonodale in altri distretti corporei) ed arrossamento del faringe e delle tonsille. Il tutto in assenza di segni di infezione respiratoria.

Sono stati quindi eseguiti esame emocromocitometrico, VES e PCR che risultavano nella norma nei periodi intercritici, ma mostravano un aumento degli indici infiammatori durante gli attacchi febbrili (leucocitosi neutrofila, aumento di VES e PCR); azotemia, creatininemia, proteinemia ed elettroforesi, glicemia, transaminasi, gamma-GT, LDH, CPK risultati nella norma; anticorpi antinucleo, C3, C4, procalcitonina nella norma; sono stati eseguiti inoltre l'esame delle urine, l'urinocoltura, il sangue occulto fecale, una coprocoltura, un'emocoltura, l'intradermoreazione di Mantoux risultati tutti negativi; il tampone faringeo è risultato negativo per la ricerca dello Streptococco beta-emolitico; anche le sierologie per EBV, Bartonella e la Widal Wright sono risultate negative; l'alfa1-antitripsina fecale è risultata negativa; poiché la piccola aveva meno di 5 anni sono stati dosati anche VMA (acido vanilmandelico) e OMA (acido omovanillico), risultati però nella norma; sono stati eseguiti inoltre un Rx torace, un'ecografia addome e un ecocardio che non hanno evidenziato alcuna anomalia. E' stata consigliata quindi una visita ORL con rinoscopia durante la quale non è stato riscontrato nulla rilevante.

Alla luce dei risultati ottenuti, che hanno permesso di escludere le altre cause di febbri periodiche, è stata posta diagnosi di PFAPA. La somministrazione di Steroidi ha determinato una rapida scomparsa della febbre. Da due mesi Roberta non presenta più dolori addominali o afte, se assume il Prednisone dopo il primo giorno di febbre.

## Conclusioni

Nella maggior parte dei casi, i bambini che arrivano all'osservazione per febbre presentano infezioni virali o batteriche facilmente diagnosticabili attraverso l'obiettività clinica e/o i più comuni esami di laboratorio o strumentali. È possibile, però, anche se meno frequente, trovarsi di fronte a un piccolo paziente che presenta episodi ricorrenti di febbre inspiegabile. Per una diagnosi corretta di PFAPA bisogna porre attenzione al quadro sintomatologico (febbre ricorrente  $>38^{\circ}\text{C}$ , tonsillite e/o stomatite aftosa e/o adenopatia laterocervicale), in particolare quando questo si manifesta in un bambino di età inferiore ai 5 anni, in buono stato di salute nei periodi intercritici e con assenza di un interessamento dell'albero respiratorio. Da tener presente il possibile riscontro di altri sintomi, come il dolore addominale, la cefalea, la nausea e il vomito, oltre a quelli classici che definiscono la sindrome e che non sono sempre presenti. A queste caratteristiche potrebbe essere aggiunta anche la brillante e rapida (3-6 ore) risposta della febbre ad una unica dose di corticosteroidi (1 mg/kg di Metilprednisone). Dal punto di vista laboratoristico si evidenzia solamente un rialzo degli indici di flogosi durante l'episodio febbrile che prontamente si negativizzano nei periodi intercritici. All'emocromo si rileva una leucocitosi più o meno marcata con un livello normale di emoglobina ed un'elevazione moderata della VES e della PCR.

La terapia si basa sulla somministrazione di 1-2 mg/kg di Prednisone in un'unica dose, data la natura del tutto benigna della PFAPA, l'utilizzo della terapia steroidea va però valutato attentamente bilanciando caso per caso i costi e i benefici. Nei pazienti in cui gli episodi si protraggono nel tempo con difficile gestione familiare e con compromissione della qualità di vita si può proporre la tonsillectomia, che risulta efficace nel 75-100% dei casi.

La PFAPA è comunque una patologia a prognosi favorevole, gli episodi febbrili tendono a diradarsi con il passare degli anni fino a scomparire nel bambino più grande, con una durata totale della malattia che varia tra quattro e dieci anni.

---

## Bibliografia

1. Meini A et al. Le febbri periodiche in età pediatrica: approccio diagnostico. *Area pediatrica* 2007; 7.
2. Vitale A et al. Febbre mediterranea familiare: come diagnosticarla e trattarla. *Area pediatrica* 2008; 6.
3. Dellepiane RM, Pavesi P, Pietrogrande MC. Una sindrome rara, caratterizzata da episodi febbrili ricorrenti. *Pediatria* 2008; 7.
4. Berlucchi M, Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) syndrome. *Orphanet encyclopedia* 2004.
5. Tasher D, Somekh E, Dalal I et al. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Archives of Disease in Childhood* 2006; 91: 981-984.
6. Thomas K. Periodic fever syndrome in children. *J of Pediatr* 1999; 135: 15.