

Una febbre puntualissima

Roberta Ciambra, Chiara Locatelli, Mauro Pocecco
 UO di Pediatria, Ospedale "M. Bufalini", Cesena

Abstract

A very punctual fever

It is the story of a child with a syndrome begun before five years of age, with recurrent fever of acute onset, pharyngitis often with slight local exudates and latero cervical adenopathy without respiratory symptoms (cough or rhinitis). Antibiotic therapy gives no resolution. This syndrome is known with the acronym of PFAPA (Periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy). Fever lasts about 4-5 days at recurrent intervals (every 3-6 weeks) without respiratory signs or symptoms. In our patient glucocorticoids have been very efficacious in controlling symptoms and tonsillectomy in inducing complete remission.

Quaderni acp 2004; 11(4): 184-185

Key words Periodic fever. PFAPA. Steroids. Tonsillectomy

Presentiamo il caso di un bambino con una sindrome, insorta prima dei cinque anni, caratterizzata da episodi ricorrenti di febbre a comparsa improvvisa, faringite talvolta con evidenza di essudato localmente e linfadenopatia laterocervicale, in assenza di segni a carico dell'albero respiratorio (tosse, rinite). Gli episodi non rispondono alla terapia antibiotica.

Questa sindrome è conosciuta con l'acronimo di PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy). Gli episodi di febbre durano in media 4-5 giorni e si presentano a intervalli di tempo regolari (ogni 3-6 settimane) e non sono accompagnati da segni o sintomi respiratori. Negli intervalli tra gli episodi il bambino è in completo benessere e gli indici infiammatori sono elevati solo durante gli episodi. Nel nostro paziente i glucocorticoidi si sono dimostrati molto efficaci nel controllare i sintomi e la tonsillectomia ha indotto la remissione.

Parole chiave Febbri periodiche. PFAPA. Steroidi. Tonsillectomia

La storia

F.G., gemella di 19 mesi, viene ricoverata per una convulsione in occasione di un episodio febbrile caratterizzato da faringite e adenite angolo-mandibolare. Peso e altezza sono regolari.

Le indagini rilevano una elevazione degli indici di flogosi: GB 14.300/mmc (N 60%, L 28%, M 11%), VES 27 mm/1a ora, PCR 8 mg/dl. Il tampone faringeo è negativo per streptococco beta-emolitico di gruppo A. L'episodio febbrile si spegne spontaneamente in 5 giorni. Sembra storia di normale amministrazione, ma la madre ci segnala numerosi episodi febbrili precedenti a cadenza regolare e mensile, iniziati all'età di 5 mesi e con durata media di 4-5 giorni, sempre associati a faringite, talvolta con essudato locale e sempre con adenite laterocervicale visibile. La madre sottolinea che ha imparato a distinguere questi episodi di febbre, sempre uguali, da quelli attri-

buibili alle comuni malattie respiratorie dell'infanzia: durante i primi la sorella gemella non ammalava mentre durante i secondi entrambe le sorelle ammalavano contemporaneamente, e vi sono associati segni e sintomi respiratori evidenti (tosse e rinite). Gli episodi non risentono della terapia antibiotica e non sono prevenuti dalla profilassi con azitromicina somministrata in monodose per tre giorni ogni dieci per tre mesi su indicazione di un medico. Gli indici di flogosi eseguiti in benessere sono negativi.

La diagnosi

L'ipotesi probabile

Ci troviamo di fronte a una bambina con sviluppo e crescita regolari e con episodi febbrili ricorrenti che si presentano con cadenza regolare, iniziati prima dei 5 anni di età, accompagnati da faringite, afte orali e linfadenopatia laterocervicale in assenza

di segni a carico dell'albero respiratorio (tosse, rinite), con significativo movimento degli indici di flogosi nel corso dell'episodio acuto.

Questo quadro può rientrare nella PFAPA (acronimo che sta per *Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy*). Questa sindrome è caratterizzata da episodi febbrili che si ripresentano ciclicamente ogni 3-6 settimane, durano in media 4-5 giorni e sono accompagnati da almeno uno dei segni stomatite aftosa, linfadenopatia laterocervicale e faringite. Viene quindi programmata una terapia ex adiuvantibus con betametasona alla dose di 0,1 mg/kg in una singola dose. Dall'aprile 2000 fino a settembre 2001 ogni episodio (17 in tutto) è stato trattato con lo steroide con risposta immediata (entro 12 ore) sulla febbre e sui sintomi.

Nell'ottobre 2001 i genitori ci dichiarano il loro sconforto per il prolungarsi della sintomatologia e ci chiedono un intervento definitivo. Spieghiamo che la tonsillectomia può essere risolutiva. La bambina viene sottoposta a tonsillectomia ed effettivamente a seguito di questa gli episodi febbrili non si sono più ripetuti (follow-up > 2 anni).

Le febbri che si ripetono

Le "febbri ricorrenti", specie se associate a sintomi respiratori aspecifici, quali tosse e rinite, sono un problema comune in età pediatrica e in massima parte sono dovute a infezioni virali.

Le "febbri periodiche" sono molto più rare delle precedenti. Sono caratterizzate dal ripetersi di episodi febbrili, sempre con le stesse caratteristiche, a cadenza regolare e senza segni di infezione apparente. Queste ultime sono in larga misura rappresentate da quella condizione che prima abbiamo riferito identificarsi con l'acronimo PFAPA, descritta per la prima volta da Marshall e collaboratori (1) in 12 pazienti nel 1987, ma che solo recentemente ha ricevuto una sufficiente attenzione per la

Per corrispondenza:

Mauro Pocecco

e-mail: mpocecco@ausl-cesena.emr.it

il caso che insegna

segnalazione di due ampie casistiche osservate negli USA (2,3). Attualmente si stima che l'incidenza di questa sindrome sia di 4 casi/10.000 bambini/anno.

È abbastanza evidente che la storia di questi bambini è sostanzialmente diversa da quella più comune del bambino cosiddetto "catarrale" che, con la frequenza al nido o alla scuola materna, inizia a presentare ripetuti episodi febbrili, usualmente non periodici, con segni e sintomi spesso diversi l'uno dall'altro e sempre associati a "naso chiuso", tosse e secrezione nasale. La storia del bambino con febbre periodica è inoltre usualmente caratterizzata da una serie di preziosi elementi, che non emergono se non richiesti, come il tipico ripresentarsi degli episodi a cadenza regolare. Le afte non sono sempre presenti e facilmente rilevabili, mentre la faringite è un segno costante e molto manifesto. Possono esserci, anche se più raramente, nausea, diarrea, dolori addominali, splenomegalia, cefalea, artralgie. La prognosi di questa malattia è buona: spesso infatti la frequenza degli episodi diminuisce spontaneamente nell'arco di 3-5 anni.

Nella patogenesi della PFAPA non si riconoscono né familiarità né errori molecolari e si ritrovano elementi che possono orientare sia verso l'ipotesi infettiva che verso l'ipotesi immunologica. La bassa frequenza di questa sindrome nei bambini più grandi e negli adulti, la predominanza nel sesso maschile, il miglioramento spontaneo e l'assenza di sequele a distanza, così come la risposta alla tonsillectomia fanno propendere per l'ipotesi infettiva, mentre il ciclico presentarsi degli episodi, la presenza della stomatite aftosa, la pronta risposta all'uso dei corticosteroidi indirizzano verso l'ipotesi immunodisregolativa (4). In definitiva, la diagnosi di questa sindrome si basa più sull'anamnesi e sull'ex adiuvantibus che sugli esami che sono aspecifici, dimostrando solamente un movimento degli indici di flogosi durante gli episodi e la loro completa normalizzazione negli intervalli liberi.

Le armi terapeutiche in nostro possesso sono diverse. In prima battuta viene raccomandato un breve ciclo di terapia steroidea (1 mg/kg/die di prednisone per 5 giorni) oppure anche una singola dose (1 mg/kg). Il prednisone non sembra invece prevenire i successivi episodi, mentre dati prelimina-

ri suggeriscono possa accorciare l'intervallo tra gli episodi (5).

In letteratura è stato riportato il ruolo della cimetidina nel prevenire gli episodi di PFAPA in alcuni bambini che la assumevano profilatticamente per 6-8 mesi (6). La cimetidina è un immunomodulatore che inibisce i linfociti T-suppressori, bloccando i recettori istaminici H₂; inoltre essa inibisce l'effetto positivo dell'istamina sulla produzione di IL-12 e quello negativo sulla produzione di IL-10. Abramson e collaboratori hanno riportato una risoluzione completa dei sintomi in quattro bambini con PFAPA dopo tonsillectomia e adenoidectomia. Un recente studio (7) ha dimostrato che 15 su 40 bambini sottoposti a tonsillectomia per tonsilliti recidivanti presentavano preoperatoriamente le caratteristiche della PFAPA. Il risultato della adenotonsillectomia è stato riportato anche da altri autori (5).

Nella diagnosi differenziale delle PFAPA devono essere considerate altre cause di febbre periodica: citiamo la neutropenia ciclica e la sindrome da iper-IgD. La prima condizione è facilmente escludibile sulla base dell'emocromo in crisi, risultato normale nel nostro caso; nella sindrome da iper-IgD non c'è mai faringite. La forma inizia usualmente già nel primo anno di vita, e si manifesta spesso dopo una vaccinazione. È caratterizzata da episodi ricorrenti di febbre con linfadenopatia, artralgia, dolori addominali, splenomegalia, rash. Il livello delle IgD è sempre > 80 mg/dl. La febbre usualmente non risponde alla terapia steroidea.

Absolutamente rare e molto più caratterizzate e impegnative sul piano clinico sono altre condizioni, che possono esprimersi con febbri periodiche: la febbre familiare mediterranea, la febbre ciclica autosomica dominante e la febbre iberniana.

– La febbre mediterranea è caratterizzata dalla presenza di febbre che si accompagna a sierositi (peritonite, pleurite, sinovite). È a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a un difetto del gene MEFV (cromosoma 16). Tipica di questa febbre è l'esclusiva risposta alla colchicina.

– La febbre ciclica autosomica dominante ha un quadro simile alla febbre mediterranea, ma viene trasmessa con modalità autosomica dominante (gene localizzato sul cromosoma 12) ed è stata descritta in sog-

getti non mediterranei. La forma clinica è caratterizzata da una febbre ciclica ad alta ricorrenza (1-2 settimane), dolori addominali, orticaria, artrite, amiloidosi. Non c'è risposta alla colchicina (8).

– La febbre iberniana o irlandese o febbre periodica TNF α -associata è condizione rara a trasmissione autosomica dominante, dovuta a un difetto di un gene (cromosoma 12) che codifica per il recettore del TNF. Il difetto è responsabile di un'attivazione impropria e continua del recettore del TNF con conseguente risposta infiammatoria. Il quadro clinico, molto severo, è caratterizzato da eruzioni cutanee, mialgie e artrite, dolore addominale, congiuntivite, edema periorbitale e soprattutto da episodi molto protratti di febbre.

Che cosa abbiamo imparato

– Una storia di febbre che si ripresenta puntualmente a intervalli regolari (a cadenza mensile nel nostro caso), con una clinica non sempre eloquente, con l'evidenza di una faringite, è bene che orienti anzitutto il percorso diagnostico verso una PFAPA, anche se manca o è poco evidente il rapporto di afte.

– La pronta risposta al cortisone può confermare la diagnosi ed essere una valida arma terapeutica.

– Talvolta l'elevata frequenza degli episodi può suggerire l'esecuzione della tonsillectomia che quasi sempre è risolutiva. ♦

Bibliografia

- (1) Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;110:43-6
- (2) Padesh S, Breznjak N, Zemer D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome. Clinical characteristic and outcome. *J Pediatr* 1999;35:98-101
- (3) Thomas KT, Feder HM jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21
- (4) Sarah S, Long MD. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA). What it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999;135:1-5
- (5) Kennet TT, Edwards KM. Periodic Fever Syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(1):68-9
- (6) Feder HM jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:318-21
- (7) Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002;86:434-5
- (8) Drenth JP, van der Meer JW. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345(24):1748-57