

CONTROVERSIAL ASPECTS IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MARSHALL SYNDROME

Controverse de diagnostic și tratament în sindromul Marshall

Veronica Epure^{1,2}, Dan Cristian Gheorghe^{1,2}

¹ Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „M.S. Curie”, București, România

² Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

ABSTRACT

Defined by recurrent febrile episodes of angina, adenitis and stomatitis, Marshall syndrome is frequently encountered in clinical practice in children. The diagnosis is clinical, aided by the dramatic resolution of the symptoms after administration of oral cortisone. The authors report 2 cases of Marshall syndrome and discuss their treatment, based on clinical data from literature and their own experience in a children emergency department.

Keywords: Marshall syndrome, angina, adenitis, tonsillectomy, oral cortisone

REZUMAT

Caracterizat prin episoade febrile și repetitive de angină acută, stomatită și adenită laterocervicală, sindromul Marshall este din ce în ce mai des întâlnit în practica pediatrică. Este un diagnostic clinic de excludere, completat printr-o probă terapeutică – răspunsul spectaculos la administrarea corticoterapiei. Autorii prezintă două cazuri de sindrom Marshall și discută probleme legate de tratament, revizuiind literatura de specialitate și experiența proprie dintr-un serviciu pediatric de urgență.

Cuvinte cheie: sindrom Marshall, angină acută, adenită, amigdalectomie, corticoterapie orală

INTRODUCERE

Descris de Marshall în 1987 (1-3), sindromul omonim sau faringita acută recurentă (PFAPA: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis) este o afecțiune specifică pediatrică (de obicei, apare la copiii sub 5 ani), caracterizată prin episoade febrile recurente asociate cu simptome de faringită și/sau stomatită și adenită laterocervicală (2). Episoadele febrile apar periodic (intervalul de recurență variază de la 2 la 12 săptămâni, în general este de 4-5 săptămâni). Interepisodic, pacientul se prezintă și dezvoltă perfect normal (1). Este necesară excluderea neutropeniei ciclice și a altor diagnostice diferențiale: artrita reumatoidă juvenilă, neutropenia ciclică, boala Behçet, febra mediteraneană familială, hiperglobulinemia D (2,4,5). Prin-

cipalul diagnostic diferențial se face cu amigdalita cronică cu recurențe frecvente; în cazul sindromului Marshall, recurențele sunt periodice (apar regulat la 3-5 săptămâni), răspunsul la corticoterapie este dramatic, tratamentul pe termen scurt diferă (corticosteroizii orali versus antibiotice și AINS); tratamentul pe termen lung este același (amigdalectomie) (2,4,6).

Mai recent, autorii consideră că diagnosticul PFAPA poate fi extins la orice copil care prezintă cel puțin 5 episoade febrile periodice fără altă explicație, chiar și în absența faringitei, stomatitei sau adenitei laterocervicale și chiar și la copiii în vârstă de peste 5 ani (7) sau la adultul tânăr (8,9).

Etiologia sindromului Marshall este necunoscută (2,4,6); nu este de cauză infecțioasă. Faptul că amigdalectomia tratează eficient sindromul duce

Autor de corespondență:
Andrei Iulian Toader
E-mail: toaderandreiulian@gmail.com

la concluzia că sindromul este declanșat de un proces imunologic cu debut la nivelul parenchimului amigdalian (2).

Tratamentul sindromului Marshall ridică încă unele controverse (1,2,4,7,10). Unii autori constată că antiinflamatoarele nesteroidiene, aciclovirul și antibioticele sunt ineficiente; administrarea de corticosteroizi per os în doză unică sau două doze (prednison 1 mg/kgc; dexametazonă 0,25-0,5 mg/kgc la copii; 60 mg prednison doză unică la adult) (2,8) rezolvă dramatic simptomele în episodul febril. Aceasta este, de altfel, proba terapeutică, esențială în diagnosticul sindromului – Padeh stipula în 1999 doze mai crescute de prednison, 2 mg/kgc doză unică (11). Corticosteroizii nu previn recurențele febrile ulterioare, chiar pot scurta durata perioadelor asimptomatice, iar efectele adverse sunt redutabile (12). Autorii descriu tratamente alternative cu cimetidină (antagonist H₂) (5,10), colchicină, montelukast (2,4,12).

Eficiența amigdalectomiei în sindromul Marshall a fost descrisă pentru prima dată de Abramson (1989) la 4 copii cu faringită recurentă (2,4,13), apoi studiată pe serii mai mari de până la 500 de pacienți (6); eficiența este de aproximativ 90% (în 10% dintre cazuri se ameliorează puțin sau deloc simptomele după amigdalectomie; la unii pacienți pot persista și dincolo de pubertate) (2,6,8).

Este interesant că afecțiunea se autoremite spontan după câțiva ani la 40-50% dintre pacienți (1,2,6,9), dar poate evolua pe o perioadă de 5-10 ani (11).

PREZENTĂRILE CAZURILOR

Pe o perioadă de 3 ani, am diagnosticat și adenoamigdalectomizat 12 pacienți cu sindrom Marshall, cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani. Prezentăm două cazuri semnificative din punctul de vedere al metodelor de diagnostic și tratament.

Cazul 1

La pacientul 1, episoadele febrile recurente au debutat la vârsta de 8 ani; în perioada decembrie 2018-mai 2019, pacientul a prezentat episoade de

angină acută eritematopultacee, însoțite de adenită laterocervicală, la început și de stomatită; episoadele apar cu regularitate exact la o lună interval. Pacientul prezintă întotdeauna febră înaltă (peste 39° C), rezistentă la antitermice și antibioterapie per os. Proba terapeutică este întotdeauna pozitivă, atât simptomele, cât și markerii inflamatori scăzând dramatic după 2 doze de dexametazonă orală (tabel 1). Intercritic, toate analizele de laborator se normalizează.

Am administrat dexametazonă per os (2 doze de câte 8 mg fiecare la 12 ore interval) sau injectabil, cu ocazia celor două internări ale pacientului din această perioadă; uneori, s-a administrat și antibiotic de acoperire (Cefuroxime sau Zinnat). Aspectul bucofaringoscopic s-a ameliorat, de asemenea, dramatic după cele două doze de cortizon, aspectul de angină acută eritematopultacee dispărând complet după proba terapeutică cu cortizon (figura 1).

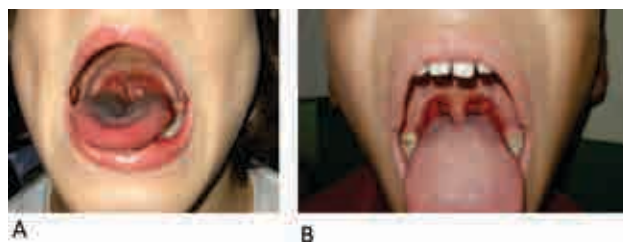


FIGURA 1. Ameliorarea dramatică a aspectului bucofaringoscopic după corticoterapie într-un caz de sindrom Marshall. A. Înainte de dexametazonă; B. După 2 doze de dexametazonă

Între mai 2019 și martie 2020, apare o pauză de 10 luni în care pacientul este complet sănătos; din martie 2020 reîncep cu regularitate episoadele febrile de angină acută; probele inflamatorii intens pozitive în puseu, febra înaltă.

După 2 astfel de recurențe, se propune și se practică adenoamigdalectomia, cu evoluție favorabilă; se constată absența episoadelor febrile recurente în următoarele 9 luni postamigdalectomie.

Cazul 2

Cel mai tânăr pacient diagnosticat cu sindrom Marshall la noi în clinică a fost în vârstă de 10 luni.

TABEL 1. Variația numărului de leucocite, monocite, neutrofile și CRP în episoadele febrile la pacientul 1, înainte și după administrarea a două doze de dexametazonă

Data recoltării	Leucocite (VN: 4.500-13.500/ μ l)	Monocite (VN: 0-1.000/ μ l)	Neutrofile (VN: 1.800-8.000/ μ l)	CRP (VN: 0-5 mg/l)
18.02.2019	13.300/ μ l	1.690/ μ l	10.541 (79%)	150,63
20.02.2019	4.450/ μ l	730/ μ l	1.690 (38%)	18,21
18.03.2019	14.190/ μ l	2.580/ μ l	8.820 (62%)	131,27
22.03.2020	12.570/ μ l	2.050/ μ l	7.930 (63%)	102,12

TABEL 2. Variația numărului de leucocite, monocite, neutrofile și CRP în episod febril la pacientul 2, înainte și după administrarea unei doze de dexametazonă

Data recoltării	Leucocite (VN: 6.000-17.000/μl)	Monocite (VN: 0-1000/μl)	Neutrofile (VN: 1.800-8.500/μl)	CRP (VN: 0-5 mg/l)
16.01.2021	17.210	2.110 (12,3%)	10.580 (61,5%)	247,45
18.01.2021	20.850	2.260 (10,8%)	8.280 (39%)	153,17

Din anamneză, a reieșit că pacientul prezenta episoade febrile recurente (de angină acută eritematoasă sau eritematopultacee) o dată la 3 săptămâni de la vârsta de 5 luni, cu proba terapeutică pozitivă de 2 ori (răspuns dramatic la administrarea de dexametazonă orală 1 mg/kgc în două zile succesive). Analizele de laborator în cazul unui episod febril acut recent (cu angină acută eritematopultacee și adenită laterocervicală) arată probe inflamatorii crescute, acestea răspunzând semnificativ la prima doză de dexametazonă administrată ambulator (tabel 2).

Febra scade după această primă doză, dar revine; pacientul se internează și i se administrează injectabil a doua doză de dexametazonă (împreună cu anti-termice și antibioterapie de protecție cu Ceftriaxon), după care simptomatologia dispare complet.

Ca urmare a vârstei mici a pacientei, nu s-a indicat adenoamigdalectomie în acest caz, optându-se de comun acord cu pediatrul curant pentru tratarea fiecărui episod febril cu cortizon; s-a început administrarea pe termen lung de Montelukast. După primele două luni de tratament, simptomele nu au reapărut.

DISCUȚII

Primul caz descris este un caz tipic de sindrom Marshall, exemplificând diagnosticarea sindromului prin proba terapeutică și răspunsul bun la amigdalectomie. Interesantă și inexplicabilă este perioada de 10 luni în care recurența episoadelor febrile la pacientul nostru a încetat. Unii autori constată apariția simultană a episoadelor la copiii gemeni, considerând că sindromul poate fi influențat de factorii de mediu la copiii predispuși genetic (14); este posibil ca unii factori de mediu să fi jucat un rol în dispariția simptomelor timp de 10 luni la pacientul nostru.

Particularitatea primului caz a constat în debutul tardiv al episoadelor febrile recurente (la 8 ani) și în perioada de 10 luni de acalmie a simptomatologiei.

Al doilea caz este un caz extrem prin vârsta mică a pacientului; tratamentul propus în fiecare caz trebuie individualizat; este însă prea devreme pentru a trage o concluzie în ceea ce privește eficiența tratamentelor alternative (cu inhibitori de leucotriene) în acest sindrom (2,4,12).

Diagnosticul sindromului Marshall este un diagnostic clinic de excludere. De obicei, stabilirea unui astfel de diagnostic necesită un timp îndelungat – la debut, afecțiunea poate trece drept o angină acută infecțioasă (tratăată în consecință cu antibioterapie), apoi apar recurențe, medicul constată că aceste recurențe sunt periodice și se ridică suspiciunea de sindrom Marshall; este, de asemenea, necesară o perioadă de timp pentru instituirea probei terapeutice cu cortizon (de obicei, de două sau trei ori înainte de a propune soluția chirurgicală).

Observăm la toți pacienții probele inflamatorii intens pozitive în perioadele febrile (CRP de ordinal sutelor de mg/l), în concordanță cu datele din literatură (3,4), dar și ameliorarea rapidă a acestora după administrarea a două doze de cortizon (CRP scade în 2 zile la 20-50 mg/l).

Tratamentul medicamentos folosit de noi a constat în două doze de corticosteroid oral (dexametazonă cp 0,5 mg/kg/doză) în 2 zile succesive, cu remisia totală a simptomelor la 100% dintre pacienți (la unii pacienți, febra se remite după prima doză de cortizon). În cazul unor pacienți spitalizați, s-a folosit corticoterapia injectabilă.

Amigdalectomia a soluționat definitiv cazul primului pacient, fapt observat și în cazul altor 11 pacienți diagnosticați cu sindrom Marshall și adenoamigdalectomizați în serviciul nostru în ultimii 3 ani. S-a constatat, din păcate, reticența unor părinți la sugestia de amigdalectomie, în special în cazul pacienților sub 2 ani cu sindrom Marshall.

CONCLUZII

Diagnosticul de sindrom Marshall este unul clinic; specifice sunt periodicitatea simptomelor și răspunsul dramatic la corticosteroizi orali.

Tratamentul faringitei acute recurente este controversat: corticoterapia orală este eficientă pe termen scurt, amigdalectomia este eficientă pe termen lung.

Sindromul Marshall trebuie avut în vedere de către toți specialiștii otorinolaringologi și pediatri ca posibilitate diagnostică în episoadele febrile recurente, iar amigdalectomia reprezintă o soluție bună de tratament în aceste cazuri.

BIBLIOGRAFIE

1. Berlucchi M, Meini A, Plebani A, Bonvini MG, Lombardi D, Nicolai P. Update on treatment of Marshall's syndrome (PFAPA syndrome): report of five cases with review of the literature; *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003 Apr;112(4):365-9.
2. Berlucchi M, Nicolai P. Marshall's syndrome or PFAPA syndrome. Orphanet encyclopedia Yan 2004. Available at: <http://www.orphanet/patho/GB/uk-PFAPA.pdf>.
3. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis and aphtous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-46.
4. Esposito S, Bianchini S, Fattizzo M, Baggi E, Marchisio P, Rigante D. The enigma of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Jun;33(6):650-2.
5. Feder HM Jr. Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2000;12:253-256.
6. Forsvoll J, Oymar K. The role of tonsillectomy in Periodic Fever, Aphtous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2018;18:3.
7. Renko M, Lantto U, Tapiainen T. Towards better diagnostic criteria for periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, *Acta Paediatr*. 2019 Aug;108(8):1385-1392.
8. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphtous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008 May; 10(5):358-60.
9. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:38.
10. Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC. PFAPA syndrome (periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis). *Clin Rheumatol*. 1999;18:207-213.
11. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):98-101.
12. Scimeca PG, James-Herry AG, Weinblatt ME. Atypical PFAPA syndrome in a young girl with Fanconi anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996 May;18(2):159-61.
13. Abramson YS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:119-120.
14. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):254-5.