



SÍNDROME PFAPA

Cubero Santos A, Rivero Calle I, Albañil Ballesteros MR, Dapena Archilés M. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Síndrome PFAPA. Publicado 27 de enero 2014. Actualizado Diciembre 2018. Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>

Introducción

La faringoamigdalitis aguda (FAA) es una patología muy frecuente en los niños. Habitualmente está causada por virus y dentro de las bacterias el *Streptococcus pyogenes* es la causa más frecuente (1). Sin embargo hay ocasiones en que los signos y síntomas que aparecen no tienen un origen infeccioso y pueden deberse a otro tipo de procesos.

Las enfermedades autoinflamatorias (EA) son entidades poco frecuentes, caracterizadas por episodios de inflamación sistémica recurrentes o persistentes en las que se produce una alteración de la inmunidad innata que conlleva una disfunción del sistema inflamatorio (2). Actualmente están consideradas como un grupo independiente dentro de las Inmunodeficiencias primarias(3). En ellas hay datos clínicos de inflamación aguda sin demostrar agentes infecciosos ni autoanticuerpos, y pueden cursar como cuadros de fiebre recurrente o periódica.

Precisamente por la asociación habitual entre fiebre e infección, por su baja incidencia y porque en estos procesos pueden existir datos clínicos comunes a procesos infecciosos, es frecuente que su diagnóstico se retrase.

Deben pues formar parte del diagnóstico diferencial de pacientes que presentan fiebre recurrente y que pueden ser estudiados por presentar episodios considerados inicialmente como infecciones.

En concreto, en las FAA de repetición con cultivos negativos debe plantearse el diagnóstico del síndrome PFAPA.

¿Qué es el síndrome PFAPA?

El síndrome PFAPA es una enfermedad autoinflamatoria, probablemente la más frecuente (2), en la que se sospecha etiología inmune y en la que no se ha demostrado base genética. Cursa con fiebre periódica y síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas cuyos criterios diagnósticos (4) se detallan más adelante.

¿Qué sabemos sobre su epidemiología ?

Fue descrito por primera vez por Marshall y colaboradores en 1987 en una serie de 12 niños con episodios periódicos de fiebre, malestar general, estomatitis aftosa, faringitis, cefalea y adenopatías cervicales que se acompañaba de elevación de los reactantes de fase aguda (RFA), pobre respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y una mejoría clínica significativa de los episodios con prednisona (5). Dos años más tarde estos autores acuñaron el acrónimo FPAPA (6) formado por las siglas en inglés de los cuatro signos principales que lo definen (Periodic Fever, Adenopathy, Pharyngitis and Afthae). En España los primeros casos fueron publicados en el año 2000 (7).

¿ Qué sabemos sobre su etiología?

La etiología es desconocida. Se sospecha un mecanismo inmunológico, lo que explica la conocida buena respuesta al tratamiento con una única dosis de corticoides. Debido a los hallazgos celulares y citoquímicos durante los brotes, se sospecha que existe una disregulación de la respuesta inmune a algún agente infeccioso capaz de inducir una rápida activación de las células de la inmunidad innata a

través de la vía de Th1 (8), detectándose elevación de interferón (IFN), IL-6, y factor de necrosis tumoral (TNF) durante los episodios febriles (2).

No se han encontrado factores genéticos, aunque se han descrito algunos casos con agregación familiar (8), tampoco factores raciales o geográficos predisponentes.

La edad típica de comienzo se sitúa entre los 2 y los 5 años aunque se han descrito casos en niños desde los 11 meses (9) y en la edad adulta (10).

¿ Cómo se manifiesta ?

La fiebre es condición necesaria para el diagnóstico, se caracteriza por ser muy elevada, presenta mala respuesta a antitérmicos y AINES y aparece en presencia de otros signos como faringitis (pultácea o no), adenopatías cervicales y aftas orales, que definen el cuadro (4, 11). Puede acompañarse de síntomas constitucionales, dolor abdominal, cefalea, artralgias, tos, náuseas, diarrea o rash (7,12). En la tabla 1 figura la frecuencia con la que se presentan los distintos signos y síntomas.

Signo / síntoma	Frecuencia
Fiebre	100 %
Faringitis	72 %
Adenopatía cervical	88 %
Aftas orales	70 %
Cefalea	60%
Dolor abdominal	49 %
Artralgias	79 %
Sensación diatérmica (frío)	80%
Nauseas	32 %
Diarrea	16 %
Tos	13 %
Rash cutáneo	12 %

Tabla 1. Frecuencia con la que se presentan los distintos signos y síntomas según Thomas y cols. (4).

Según los resultados de un estudio multicéntrico posterior, publicado en 2014 en la revista Rheumatology y que incluye 301 casos, la frecuencia de cada uno de los síntomas es la siguiente: presentan faringitis 90%, 78% adenitis, 57% aftas, el 44% presentan los tres síntomas. Otros síntomas adicionales: gastrointestinales 43,5%, artralgias y mialgias 29%, rash 12% y síntomas neurológicos un 2,6%. El 10% se inició después de los 5 años y presentaban historia familiar un 27%. (13)

Es característica la periodicidad de los episodios cada 3 a 9 semanas (aproximadamente uno al mes), que se suceden sin predominio estacional durante un periodo de tiempo limitado (habitualmente 4-8 años), haciéndose cada vez más infrecuentes hasta su desaparición. Cada episodio es autolimitado y tiene una duración aproximada de unos 3 a 6 días (media de 4.6 días).

¿ Cuándo sospechar el síndrome de PFAPA en un niño con amigdalitis de repetición?

El diagnóstico de este síndrome es fundamentalmente clínico ante pacientes que presentan los signos y síntomas referidos (2, 11,12-15).

Es importante tener presente que el niño con síndrome PFAPA mantiene una adecuada curva pondero-estatural (a diferencia de algunos síndromes de fiebre periódica hereditarios, como el síndrome de hiper-IgD (HIDS)), y permanece asintomático entre episodios (12).

Al igual que en otros pacientes con fiebre recurrente, una adecuada anamnesis conlleva una mejor aproximación diagnóstica (16):

1. ¿A qué edad empezó la clínica?
2. ¿Cuál es la duración de la fiebre?
3. ¿Cuál es el intervalo entre episodios (calendario de crisis)?

4. ¿Qué otros síntomas y signos aparecen asociados a la fiebre?
5. ¿En qué estación se presentan?
6. ¿Qué desencadena o alivia la fiebre?
7. ¿Qué tratamientos se han usado y cuál ha sido la respuesta?
8. ¿Hay historia familiar?
9. ¿Cuál es el estado del niño entre los episodios, su crecimiento y desarrollo?

Distintos autores han establecido criterios diagnósticos que figuran en las tablas 2 y 3:

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Thomas del síndrome PFAPA (4)
1. Episodios de fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años.
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Estomatitis aftosa - Linfadenitis cervical - Faringitis
3. Exclusión de neutropenia cíclica
4. Ausencia de síntomas entre episodios
5. Crecimiento y desarrollo normales

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Padeh del síndrome PFAPA (11)
1. Fiebre recurrente a cualquier edad
2. Posible estomatitis aftosa
3. Linfadenopatía cervical
4. Cultivo exudado faríngeo negativo
5. Completamente asintomático entre los episodios
6. Rápida respuesta a una dosis única de corticoides

¿Qué batería de exploraciones complementarias hemos de solicitar ante una sospecha?

Sería razonable comenzar el estudio de primer nivel con un hemograma y **marcadores de inflamación como PCR y VSG** tanto en crisis como intercrisis; pudiendo haber neutrofilia y elevación de marcadores inflamatorios durante el episodio, pero estos deben normalizarse posteriormente. En general la PCT no presenta alteraciones relevantes.

Además, en caso de realizarse estudio microbiológico (frotis faríngeo o test rápido Estreptococo) durante el episodio, este resulta negativo.

Como exploraciones de segundo nivel, la cuantificación de **inmunoglobulinas plasmáticas, G, A, M, incluida la IgD** resultan normales para su edad

El hemograma durante el episodio muestra una hemoglobina normal con una leucocitosis moderada y una discreta o moderada elevación de los reactantes de fase aguda, siendo la más típica la elevación de la PCR entre el 2.º y el 4.º día. El recuento plaquetario es normal y las IgD e IgE pueden estar ligeramente elevadas (12) . Aunque lo más habitual es que no haya afectación del resto de series, se ha descrito disminución del volumen plaquetario (14) comparado con controles sanos tanto en la crisis como durante el periodo libre. La función hepática, la función renal y la orina suelen ser normales.

¿Con qué entidades debe establecerse un diagnóstico diferencial? (12,16)

- ✓ Cuadros infecciosos de repetición en niños sanos sobre todo al inicio de la escolarización. Suelen respetar períodos vacacionales y los intervalos son variables
- ✓ Faringoamigdalitis infecciosas, víricas y bacterianas
- ✓ Infecciones recurrentes o crónicas como brucelosis o borreliosis
- ✓ Inmunodeficiencias
- ✓ Neutropenia cíclica*. En general en la neutropenia cíclica las crisis ocurren cada 18-24 días, en los cuales se puede encontrar un nadir de neutrófilos de 500/mm³ y se puede detectar un stop madurativo en médula ósea. Además, la fiebre no suele ceder con el tratamiento corticoideo, mientras que el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce la frecuencia de los episodios
- ✓ Enfermedad de Behçet y Enfermedad de Crohn
- ✓ Síndromes hereditarios de fiebre periódica: síndrome hiper-IgD (HIDS), fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (FCAS), síndrome Muckle-Wells (MWS), síndrome crónico infantil, neurológico y cutáneo (CINCA), enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (NOMID) y otras enfermedades autoinflamatorias (osteomielitis crónica multifocal (CRMO), síndrome de Majeed, síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), síndrome de Blau), sarcoidosis infantil precoz
- ✓ Enfermedades autoinmunes (LES)
- ✓ Artritis idiopática juvenil
- ✓ Patología tumoral

¿ En que circunstancias debemos dudar del diagnóstico ?

- ✓ Si se comprueba neutropenia
- ✓ Si se evidencia entre los episodios sintomatología o elevación de reactantes de fase aguda
- ✓ Historia familiar de fiebre recurrente. En estos casos debemos descartar otros síndromes autoinflamatorios hereditarios
- ✓ Si hay falta de respuesta al tratamiento con corticoides

¿ Cuándo y cómo está indicado tratar?

Se trata de una enfermedad autolimitada, sin repercusiones en el desarrollo de los niños y sin secuelas a largo plazo. No obstante, la repercusión en la limitación de la calidad de vida del niño podría justificar el tratamiento (17).

Se podría adoptar una actitud expectante si los episodios son poco frecuentes y no supusieran gran angustia para el paciente o sus familiares después de proporcionarles una información completa.

Existen dos pilares básicos en el manejo de esa enfermedad: el tratamiento de las crisis y la prevención/disminución de frecuencia de los episodios

1) Tratamiento del episodio

El uso de corticoides constituye el tratamiento de elección, logrando el cese de la sintomatología en las siguientes 2 a 4 horas (2): Prednisona una o dos dosis de 1– 2mg/kg/día (también se han mostrado eficaces dosis de 0,5mg/kg/día) o betametasona 0.1–0.2mg/kg/día. No obstante, debe advertirse a la familia/paciente que la administración de corticoides puede acortar el periodo libre entre episodios

La fiebre presenta una respuesta incompleta al tratamiento antipirético o antiinflamatorio con los fármacos habituales como el ibuprofeno o paracetamol. Es importante recalcar que al no tratarse de una enfermedad infecciosa, los antibióticos resultan completamente ineficaces.

Los síntomas como la fiebre o la faringitis desaparecen de forma progresiva aunque la estomatitis aftosa suele ser la manifestación más lenta en hacerlo. Los corticoides pueden acortar los periodos asintomáticos (2).

2.Tratamiento para disminuir la frecuencia de los episodios, o idealmente, curar la enfermedad

En pacientes con episodios de PFAPA frecuentes (un episodio cada 14 días o menos), se ha empleado cimetidina a dosis diaria de 20-40 mg/kg/día repartido en dos tomas al día, de forma profiláctica, por

su efecto inmunomodulador; lográndose hasta en el 30% de los pacientes la prevención de nuevos episodios. Si resultase eficaz para el paciente, se debería mantener dicho tratamiento durante seis meses de forma continuada y luego suspender.

La colchicina se ha descrito útil en series de pocos pacientes a dosis de 0,5-1 mg/día, para aumentar el intervalo entre brotes de fiebre; especialmente en aquellos con mutaciones o variantes descritas en la Fiebre Mediterránea Familiar (18, 19, 21).

Otras opciones terapéuticas que se han probado con resultados variables son la suplementación con vitamina D y el tratamiento con inhibidores de la interleukina-1. (18, 22)

Respecto a la tonsilectomía (TE), sola o en combinación con la adenoidectomía (ATE), para la resolución de los brotes de PFAPA los resultados varían según distintos estudios (23,25,26,27). Una revisión Cochrane de 2014 concluye que hay ensayos que muestran beneficios de la cirugía respecto a la resolución inmediata y completa de los síntomas y reducción en la frecuencia y gravedad de los síntomas. Estos estudios sin embargo, son de calidad moderada por incluir un pequeño número de pacientes. Lo mismo concluye una revisión de 28 series de casos que incluyen 555 niños con PFAPA. El diagnóstico se estableció prospectivamente antes de la cirugía en 440 niños y retrospectivamente después de la cirugía en 115 de los niños. TE o ATE tuvo un efecto curativo en 509 de los 555 niños con PFAPA (92%), pero pocos estudios fueron de alta calidad (27).

¿Cual es su pronóstico?

La recurrencia mensual de este síndrome produce absentismo escolar y por tanto interfiere en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, el desarrollo ponderoestatural no se ve afectado y se trata de un cuadro de carácter **benigno y autolimitado** que se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes antes de llegar a la edad adulta (7).

¿Qué hemos de recordar?

- Ante procesos febriles recurrentes debe plantearse etiología no infecciosa.
- Ante clínica de faringoamigdalitis recurrente sin etiología infecciosa probada o ausencia de respuesta a tratamiento antibiótico, debe valorarse el diagnóstico de Síndrome PFAPA.
- El diagnóstico de síndrome PFAPA es clínico.
- La clave diagnóstica no es la evolución del proceso sino la repetición de procesos que asocian datos clínicos compatibles con una secuencia temporal sugestiva.
- Ante sospecha de síndrome PFAPA debe excluirse neutropenia cíclica.
- El diagnóstico clínico es apoyado por la existencia de leucocitosis, neutrofilia y aumento de reactantes de fase aguda (a excepción de procalcitonina) durante los episodios.
- Con datos clínicos y analíticos compatibles debe ofrecerse tratamiento con corticoides al inicio de cada episodio. El test rápido estreptocócico es útil para descartar de etiología estreptocócica sin esperar resultados del cultivo.
- La amigdalectomía es un recurso en casos de fallo terapéutico o acortamiento de los periodos libres de enfermedad.
- El diagnóstico y tratamiento adecuados además de mejorar la calidad de vida de los pacientes supone un ahorro en costes evitando pruebas complementarias y tratamientos inadecuados.
- La pediatría de atención primaria es el lugar idóneo para sospechar esta patología por su capacidad para vigilar en el tiempo la evolución de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Álvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, y cols. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda An Pediatr (Barc). 2011;75(5):342.e1---342.e13
2. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JL. y cols. 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.e1—194.e16

- 3 Picard C, Bobby Gaspar , Al-Herz , Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T et al International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *Send to J Clin Immunol*. 2018 Jan;38(1):96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5742601/>
4. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135:15- 21
- 5.Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987; 110: 43-6
- 6.Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA Syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 658-9
7. Ramos Amador JT, Rodríguez Cerrato V, Bodas Pinedo A , Carnicero Pastor MJ, Jiménez Fernández F, Rubio Gribble B. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de 3 casos. *An Pediatr (Barc)*. 2000; 52: 59-61
- 8.Jimenez Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. *Bol Pediátrico* 2011; 51: 194-203
9. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr* 2013; 102:187-92
- 10.Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, Cerrito L, Fabiani C, Cevenini G, Frediani B, Galeazzi M, Rigante D, Manna R. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol*. 2017 Aug 24;8:1018. doi: 10.3389/fimmu.2017.01018. eCollection 2017. PMID:28970828
11. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P. et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98-101
12. Villanueva Rodríguez C, Caballero Soler J. El síndrome de Marshall o PFAPA debe ser sospechado en la consulta de Atención Primaria. *Revista Pediatría de Atención Primaria* 2009; 44: 613-17.
- 13.Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1125-9.
14. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Marco Cattalini, Silvia Federici, Francesco Zulian et al. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. *Pediatrics*. 2009; 124:e721-e728
15. Mehmet Tekin , Yuksel Toplu , Zelal Kahramaner, Aydin Erdemir, Abdulgani Gulyuz, Capan Konca et al. The mean platelet levels in children with PFAPA síndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2014; 78: 850–853. Disponible en <http://lib.ajaums.ac.ir/booklist/1-s2.0-S0165587614001165-main.pdf>
- 16.Kallinich T, Gattorno M, Grattan CE, de Koning HD, Traidl-Hoffmann C, Feist E et al. Unexplained recurrent fever: when is autoinflammation the explanation? *Allergy*. 2013; 68: 285-296
17. Claire Grimwood C, Kone-Paut I, Maryam P, Rossi-Semerano L , Hentgen V .Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:132
18. Rigante D, Gentileschi S, Vitale A, Tarantino G, Cantarini L. Evolving Frontiers in the Treatment of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2017 Jul;19(7):444-447. Review.
19. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol*. 2016 Jul-Aug;34(4):482-6.

20. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. and adenitis episodes. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* 2008;97:1090–1092
21. Gunes M, Cekic S, Kilic SS. Is colchicine more effective to prevent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis episodes in Mediterranean fever gene variants? *Pediatr Int.* 2017 Jun;59(6):655-660.
22. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Jun;78(6):964-8.
23. Førsvoll J, Øymar K. The role of tonsillectomy in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome; a literature review. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2018 Feb 22;18:3.
24. Pehlivan E, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kul Cınar O, Kasapcopur O. PFAPA Syndrome in a Population with Endemic Familial Mediterranean Fever. *J Pediatr.* 2018 Jan;192:253-255.
25. Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, İpek İÖ, Ceran Ö, Seven H. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health.* 2016 Nov;36(4):270-274. Epub 2016 Jun 1
26. Ibañez Alcalde MM , Caldevilla Asenjo L, Calvo Rey C, Garcia-Mon Marañes F, Blazquez Gamero D, Saavedra Lozano J et al. Características y evolución de una cohorte de niños con síndrome PFRAP en la Comunidad de Madrid. *Reumatol Clin* 2017
27. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong L, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD008669. DOI: 10.1002/14651858.CD008669.pub2