

SÍNDROME PFAPA

Rivero Calle I, Dapena Archilés M, Cubero Santos A, Albañil Ballesteros MR. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Síndrome PFAPA. Publicado 27 de enero 2014. 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 persistentemente negativos debe plantearse el diagnóstico del síndrome PFAPA.

¿Qué es el síndrome PFAPA?

El síndrome PFAPA es una enfermedad autoinflamatoria, probablemente la más frecuente, que cursa con fiebre periódica; en la que se sospecha etiología inmune y en la que no se ha demostrado base genética.

¿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⁽⁴⁾. Dos años más tarde estos autores acuñaron el acrónimo FPAPA⁽⁵⁾ 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⁽⁶⁾.

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 ⁽⁷⁾, 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 ⁽⁷⁾, 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 ⁽⁸⁾ y en la edad adulta ⁽⁹⁾.

¿ 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 ^(10, 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.

Tabla 1. Frecuencia con la que se presentan los distintos signos y síntomas⁽¹⁰⁾.

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

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).

¿Cómo diagnosticamos 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 ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

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 ⁽¹⁵⁾.

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 ⁽¹⁰⁾

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:
 - Estomatitis aftosa
 - Linfadenitis cervical
 - Faringitis
3. Exclusión neutropenia cíclica
4. Ausencia de síntomas entre episodios
5. Crecimiento y desarrollo normales

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Padeh del síndrome PFAPA ⁽¹⁷⁾

Fiebre recurrente a cualquier edad
Posible estomatitis aftosa
Linfadenopatía cervical
Cultivo exudado faríngeo negativo
Completamente asintomático entre los episodios
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** (puede haber neutrofilia durante el episodio) y **marcadores de inflamación como PCR y**

VSG, tanto en crisis como intercrisis (en la que deben normalizarse los parámetros de inflamación), asociado a estudio microbiológico negativo (**frotis faríngeo**) durante el episodio. En general la PCT no presenta alteraciones relevantes.

Como exploraciones de segundo nivel cuantificación de **inmunoglobulinas plasmáticas, G, A, M, incluida la IgD**.

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⁾. No suele haber afectación del resto de series, función hepática ni orina.

¿Con qué entidades debe establecerse un diagnóstico diferencial? ^(15,16)

- con 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
- 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 aparece sintomatología o se evidencia elevación de reactantes de fase aguda entre los episodios
- Historia familiar de fiebre recurrente. En estos casos debemos descartar otros síndromes autoinflamatorios hereditarios

¿Cómo se trata?

Existen tres pilares básicos a tener en cuenta a la hora de tratar a estos pacientes:

1) Lograr un adecuado control de los síntomas del episodio agudo

Este síndrome se caracteriza por presentar una respuesta incompleta al tratamiento antipirético o antiinflamatorio con fármacos habituales como el ibuprofeno o paracetamol. Además, es importante recalcar que al no tratarse de una enfermedad infecciosa, los antibióticos resultan completamente ineficaces ⁽¹⁴⁾. El uso de **esteroides** constituye el tratamiento de elección logrando el cese de la sintomatología en las siguientes 2 a 4 horas ⁽²⁾.

2) Hallar un tratamiento que acorte la duración de los episodios

Se emplea principalmente **prednisona o prednisolona** (dosis única de 1-2mg/kg o dosis de 1mg/kg los primeros dos días y posteriormente mitad de dosis el 3º y 4º día) ⁽¹²⁾. Otra opción descrita es **betametasona** a 0.3 mg/kg por su vida media larga ⁽¹⁸⁾. Los síntomas desaparecen de forma progresiva aunque la estomatitis aftosa suele ser la manifestación más lenta en hacerlo ⁽¹⁷⁾. Por otro lado, aunque permite disminuir la duración del episodio, también se ha descrito la posibilidad de acortar los periodos asintomáticos ⁽¹⁹⁾.

3) Conseguir disminuir la frecuencia de los episodios, o idealmente, descubrir un tratamiento curativo

Se han empleado de forma profiláctica por su efecto inmunomodulador: la **cimetidina** y la **colchicina**, en pacientes con episodios de PFAPA frecuentes (un episodio cada 14 días o menos); lográndose hasta en el 30% de los pacientes, la prevención de nuevos episodios ⁽²⁰⁾.

Por último, existen estudios que abogan por la **amigdalectomía** (con o sin adenoidectomía), presentando resultados variables (fracasos en el 25% de los casos) además hay que tener en cuenta el riesgo de una anestesia general ^(21, 22).

¿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 púndero-estatural 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
- Debe advertirse a la familia/paciente que la administración de corticoides puede acortar el periodo libre entre episodios
- 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. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Notarangelo L, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, MD, Conley ME et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1161-78
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987; 110: 43-6
5. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA Syndrome. Pediatr Infect Dis J. 1989; 8: 658-9
6. 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
7. Jimenez Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. Bol Pediátrico 2011; 51: 194-203
8. 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

9. 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: 358-60
10. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135:15- 21
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. Vigo G, Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmunity Review*. 2012; 12: 52-55
14. Solís Gómez B, Molins Castiella T, Rupérez García E, Gembero Esarte E, Molina Garicano J. Síndrome PFAPA, un reto para el pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2007; 66: 631-2
15. 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
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. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52: 577-609
18. Guerrero-Fernández J. Síndrome de PFAPA. Disponible en <http://www.webpediátrica.com>
19. Hashkes P, Zedek S. Medical Center and the Hebrew University. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis Adenitis Syndrome. *American College of Rheumatology*. Updated March 2013
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. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila PS, Luotonen J et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome (PFAPA) *J Pediatr*. 2007;151:289–292
22. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009; 155: 250-3