

Caracterización clínica del Síndrome de PFAPA en una Unidad de Pediatría de Atención Primaria: presentación de una serie de casos

Clinical characterization of PFAPA Syndrome in a Primary Care Pediatric Unit: presentation of a series of cases.

Del-Valle-de-Toro, A.¹; Ortega-Páez, E.²; Almazán-Fernández-de-Bobadilla, V. M.²

¹Hospital Materno Infantil. Complejo Hospitalario Universitario de Granada

²Unidad de Gestión Clínica de Maracena. Distrito Granada Metropolitano

Resumen

El Síndrome de PFAPA (Fiebre Periódica, Adenopatías, Faringitis y Aftas) entra dentro del diagnóstico diferencial de la fiebre periódica en pediatría, siendo una de sus causas más frecuentes. Aunque se sabe que se debe a una desregulación del sistema inmune, su etiología no está del todo esclarecida. Dado que los criterios diagnósticos son sencillos pero inespecíficos, debemos tener en mente un amplio grupo de enfermedades autoinflamatorias en nuestro diagnóstico diferencial. Los episodios ceden de forma brusca a la corticoterapia, mientras que para la prevención de los mismos no parece haber todavía un tratamiento del todo efectivo. Proponemos una revisión de este síndrome a raíz de cinco casos acaecidos en nuestro centro de salud.

Abstract

The PFAPA syndrome (Periodic Fever, Adenopathy, Pharyngitis, Aphthae) is part of the differential diagnosis of periodic fever in children. Although there is a dysregulation of the immune system, its etiology is not completely clear. The diagnostic criteria are simple but non-specific, so we must consider a large group of autoinflammatory diseases in our differential diagnosis. A single dose of glucocorticoids given at the onset of an episode can dramatically abort fever attacks in a few hours. Nevertheless, there isn't an effective treatment for the prevention of the episodes. We propose a review of this syndrome as a result of five cases in our health care center.

Palabras clave: Síndrome PFAPA; Score de Gaslini; Glucocorticoides; Cimetidina; Colchicina; Amigdalectomía.

Keywords: PFAPA syndrome; Gaslini score; Glucocorticoids; Cimetidine; Colchicine; Tonsillectomy.

INTRODUCCIÓN

La faringoamigdalitis aguda (FAA) puede tener una etiología infecciosa (siendo su causa más frecuente vírica) (1), o no infecciosa, agrupando a varias enfermedades inflamatorias en las que por una alteración de la inmunidad innata se producen varias FAA de repetición con cultivos persistentemente negativos, formando parte del diagnóstico diferencial de la fiebre periódica (2). 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. PFAPA agrupa las siglas PF, Periodic Fever (fiebre periódica); A, Adenopathy (adenopatía); P, Pharyngitis (faringitis); A, Aphthae (aftas). Debido a la alta asociación existente en pediatría 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.

El síndrome de PFAPA fue descrito por Marshall et al. en 1987 al observar una serie de doce niños con episodios de fiebre de repetición, malestar general, aftas bucales, faringitis, cefalea y adenopatías cervicales (3); en la tabla 1 se resume la frecuencia de aparición de cada síntoma. En todos ellos se observó un aumento de reactantes de fase aguda en las pruebas analíticas durante los episodios, una pobre respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y una gran mejoría con prednisona (3). Sin embargo, no fue hasta el año 2.000 cuando en España empezaron a publicarse los primeros casos (4). Aunque la edad típica de comienzo es entre los 2-5 años, hay casos descritos desde los 11 meses hasta la edad adulta.

Su etiología es desconocida, aunque se piensa que se debe a un mecanismo inmunológico, ya que en los brotes hay una buena respuesta a la corticoterapia y en éstos se ha demostrado elevación de IFN, IL-6 y TNF por activación de las células de la inmunidad innata a través de los linfocitos Th1.

Dado que el síndrome es autolimitado, se cree que se debe a una inmadurez del sistema inmunológico (5). Aunque la genética no está del todo esclarecida, un reciente estudio de casos y controles determinó que hay mayor prevalencia de episodios de faringitis (36% vs 16%; $P < 0.001$) y aftas recurrentes (46% vs 28%; $P = 0.002$) en padres y hermanos de estos pacientes (6). Además, recientes estudios han observado la presencia de mutaciones en genes relacionados con la inflamación (NLRP3 y MEFV) en algunos pacientes diagnosticados de PFAPA (7). A consecuencia de esta desregulación del sistema inmune, se vio que la producción de anticuerpos contra parotiditis tras la primera dosis de triple vírica es menor que en individuos sanos; sin observarse diferencias significativas en los niveles de anticuerpos contra rubeola o sarampión; faltando más estudios que comprueben la respuesta al resto de vacunas (8).

Nuestro objetivo es describir clínicamente una serie de casos de niños con Síndrome PFAPA

Fiebre	100%
Adenopatía cervical	88%
Faringitis	72%
Aftas orales	70%
Cefalea	60%
Dolor abdominal	49%
Diarrea	16%
Tos	13%

Tabla 1. Frecuencia de aparición de cada síntoma

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos el caso clínico de un niño de 18 meses que desde noviembre de 2013 hasta febrero de 2016 presentó doce procesos de fiebre y amigdalitis. En el séptimo y octavo episodio se realizaron sendos frotis faríngeos, de resultado negativo y se prescribió corticoterapia, cediendo ambos episodios bruscamente. En el noveno episodio además de un frotis faríngeo negativo, se extrajo analítica que objetivó una leucocitosis de $18.400/\text{mm}^3$ (neutrófilos: 60%), hemoglobina (Hb) de 10.6 g/dL con volumen corpuscular medio (VCM) de 70 fL, plaquetas: $359.000/\text{mm}^3$ y una Proteína C Reactiva (PCR) de 80 mg/L. La clínica sugería la presencia de Síndrome PFAPA, de acuerdo a los criterios diagnósticos vigentes (tabla 2).

Se recogieron datos de otros 4 casos de nuestro Centro de Salud de Atención Primaria, previo consentimiento informado firmado por sus padres y/o tutores.

Criterios de Thomas	Criterios de Padeh
Episodios de fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años	Fiebre recurrente a cualquier edad
Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes: · Estomatitis aftosa · Linfadenitis cervical · Faringitis	Posible estomatitis aftosa Linfoadenopatía cervical
Exclusión neutropenia cíclica	Cultivo exudado faríngeo negativo
Asintomático entre episodios	Asintomático entre episodios
Crecimiento y desarrollo normales	Rápida respuesta a una dosis única de corticoides

Tabla 2. Comparativa de los criterios diagnósticos del síndrome de PFAPA (9-11)

RESULTADOS

El caso clínico expuesto en el anterior apartado acabó cumpliendo criterios de síndrome de PFAPA. Presentamos además en una tabla resumida (ver tabla 3) una comparación entre cinco casos acaecidos en nuestro centro de salud en los últimos cinco años. En dicha tabla se puede apreciar una serie de pacientes, con un debut antes de los 3 años de edad, con un alto número de FAA de repetición, en la que se probó antibioterapia empírica en numerosas ocasiones antes de llegar al diagnóstico sin producirse ningún éxito; analíticas que reflejan leucocitosis sin neutropenia con PCR elevada; frotis faríngeos repetidamente negativos y cese de los episodios de manera brusca tras administrar corticoides.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo, debut	♂ 18 meses	♀ 30 meses	♀ 24 meses	♂ 36 meses	♀ 24 meses
Número de episodios	12 en 3 años	13 en 5 años	12 en 2 años	6 en 7 meses	4 en 2 meses
Hipertrofia amigdalina y fiebre	12 / 12	13 / 13	12 / 12	6 / 6	4 / 4
Antibioterapia antes de diagnóstico	6 ocasiones	9 ocasiones	8 ocasiones	3 ocasiones	1 ocasión
Analítica	Hemograma: Leucocitosis (sin neutropenia). Bioquímica: reactantes de fase aguda elevados				
Frotis	3: negativos	2: negativos	2: negativos	2: negativos	1: negativo
Respuesta a corticoides	Cese del episodio de manera brusca				
Amigdalectomía	no	no	no	no	no
Remisión	sí	no	sí	no	no

Tabla 3. Casos clínicos de síndrome de PFAPA en el Centro de Salud de Maracena (Granada).

DISCUSIÓN

La clínica del síndrome de PFAPA consiste en **episodios autolimitados** de 3-6 días que incluyen: fiebre alta que responde mal a antitérmicos, condición necesaria para el diagnóstico; adenopatías cervicales; faringitis que no tiene por qué ser pultácea; aftas orales y síntomas constitucionales tales como dolor abdominal, cefalea, artralgias, tos, náuseas, diarrea... (9,10)

Además, debe existir una **periodicidad de los episodios** cada 3 a 9 semanas, que se suceden sin un predominio estacional y durante un periodo de tiempo limitado (4-8 años), espaciándose cada vez más dichos episodios hasta lograr su desaparición completa. El diagnóstico es clínico. Para ello, se emplean los criterios de Thomas y de Padeh, debiendo cumplirse cinco supuestos para llegar al diagnóstico (tabla 2). Sin embargo, los criterios diagnósticos de PFAPA son poco específicos. Gattorno y colaboradores, conscientes de que algunos pacientes con mutaciones para otros síndromes de fiebre periódica cumplían también criterios diagnósticos de PFAPA, realizaron un score para seleccionar aquellos pacientes en los que estaría indicado realizar un estudio genético (tabla 4) (12, 13).

Síntomas durante episodios	Código (a multiplicar por el coeficiente)	Coeficiente
Edad de inicio	Meses	- 0.067
Dolor abdominal	Nunca: 0 A veces/a menudo: 2 Siempre: 3	+ 1.494
Aftosis	Nunca: 0 A veces/a menudo: 1 Siempre: 2	- 1.504
Dolor torácico	Ausente: 0 Presente: 1	+ 1.958
Diarrea	Nunca: 0 A veces: 1 A menudo: 2 Siempre: 3	+ 0.901
Historia familiar de fiebre periódica	Negativa: 0 Positiva: 1	+ 1.503

Tabla 4. Score diagnóstico de Gaslini (12).

Ante la sospecha clínica de estar ante un posible síndrome de PFAPA, las pruebas de primer nivel a realizar durante un brote, serían las siguientes: hemograma, con parámetros normales en serie roja y plaquetas y leucocitosis moderada en la serie blanca (puede haber neutrofilia); parámetros bioquímicos normales con reactantes de fase aguda (PCR y VSG) elevados discretamente, siendo normales en los periodos intercrisis; y estudio microbiológico con frotis faríngeo negativo (2, 9). Como pruebas de segundo nivel se realizará la cuantificación de inmunoglobulinas plasmáticas, donde los niveles esperados de IgD serán normales (menores a 14 mg/dL) y la IgE podría estar ligeramente elevada; y un estudio de autoanticuerpos.

Dado que el síndrome de PFAPA comparte características clínicas con otros síndromes autoinflamatorios, debemos dudar del diagnóstico en las siguientes ocasiones:

- Si durante un episodio se demuestra neutropenia en el hemograma, se debe descartar neutropenia cíclica.

- Si entre los episodios se demuestra una elevación de los reactantes de fase aguda, habrá que descartar una enfermedad autoinmune.
- Si predominan síntomas clínicos atípicos (exantema, artritis, síntomas neurológicos), se debe estudiar si la sintomatología puede tener un desencadenante (como el frío, el estrés o el ayuno), o la sintomatología persiste en los periodos intercrisis junto con una anomalía del desarrollo psicomotor.
- Si existen antecedentes familiares de fiebre recurrente en la familia, habrá que descartar algún síndrome hereditario autoinflamatorio.

Por tanto, habrá que tener en mente las siguientes situaciones a la hora de plantear un diagnóstico diferencial del síndrome de PFAPA (14):

- Principalmente, habrá que descartar que los episodios sean debidos a cuadros infecciosos banales de repetición, típicos de niños sanos que suelen presentarlos al inicio de la escolarización, con episodios de claro predominio estacional que respetan los periodos vacacionales.
- Neutropenia cíclica: al igual que el PFAPA, estos pacientes tienen crisis de una duración y periodicidad parecida; también con una clínica de fiebre con faringitis y aftas bucales, permaneciendo asintomáticos entre los episodios. La diferencia radica en que durante el brote nos encontraríamos una cifra de neutrófilos baja (en torno a 500/mm³), y sobre todo se caracterizan por una nula respuesta a la corticoterapia.
- Otros síndromes hereditarios de fiebre periódica: síndrome de hiper-IgD, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral y otros. Como ayuda diagnóstica, el hospital pediátrico genovés "Giannina Gaslini" elaboró un score en el que puntuaciones superiores a 1,32 recomiendan hacer estudio genético de otros síndromes autoinflamatorios.

En cuanto al tratamiento, cabe destacar dos situaciones diferentes, dependiendo de si se está ante una fase activa del síndrome o en un periodo intercrisis. Ante un episodio agudo, la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos y otros antipiréticos ha demostrado poca eficacia en la resolución de los brotes, por lo que el tratamiento de elección es la corticoterapia oral (15), con dos posibles opciones: el uso de prednisona/prednisolona a dosis única de 1-2 mg/kg, o administrando dosis de 1 mg/kg durante dos días y otras de 0.5 mg/kg durante dos días más; o bien el empleo de betametasona a 0.1-0.2 mg/kg en dosis única, dado que este principio activo tiene una vida media más larga. Como efectos beneficiosos, el tratamiento disminuye la duración del episodio con desaparición de la fiebre de forma brusca (las aftas sin embargo, tardan más en desaparecer) (16). En cambio, existe la posibilidad de acortar los periodos asintomáticos, por lo que si los episodios no suponen un trastorno grave al paciente, se puede adoptar una actitud expectante.

Como tratamiento preventivo, se dispone de tres opciones principales: cimetidina, a dosis de 20-40mg/kg/día durante 6 meses, con una eficacia menor al 30%; colchicina, a dosis de 0.5-1 mg/kg/día, sin haber aún una evidencia disponible para recomendar su uso; y amigdalectomía (con o sin adenoidectomía) (15).

La **cimetidina**, un antagonista H2 con propiedades inmunomoduladoras, inhibe la quimiotaxis y la activación de células T, y presenta una eficacia variable del 26% al 46% en la prevención de nuevos episodios, según la cohorte estudiada, no evitando ensayos clínicos aleatorizados sobre su empleo.

En 2008 se publicó un estudio en el que se probó a tratar con **colchicina** (0.5-1 mg/día) a 9 pacientes con edades comprendidas entre los 3.5 - 11 años que presentaban episodios frecuentes de PFAPA (cada menos de 2 semanas). El resultado fue que en 8 de ellos se prolongó el intervalo libre de síntomas (de 1.7 a 8.4 semanas, $p < 0.006$), no pudiendo demostrarse si esta mejoría se debía a la colchicina o a la evolución natural de la enfermedad (17). En 2016 en cambio, se publicó un ensayo clínico aleatorizado abierto en el que 18 pacientes con PFAPA de 4 a 11 años fueron aleatorizados en dos grupos (I: control, II: colchicina) y seguidos durante 6 meses. Durante los primeros tres meses no se aplicó ninguna intervención en ninguno de los dos grupos, y no se observaron diferencias significativas en el número de episodios. En cambio, en los últimos tres meses el segundo grupo recibió tratamiento con colchicina, observándose una reducción significativa del número de episodios respecto al grupo control (18). Sin embargo; fue también en 2016 cuando salió a la luz otro estudio en el que sólo 9 de 20 pacientes respondieron al tratamiento preventivo con colchicina, observándose que había mayor tasa de respuesta en pacientes con un PFAPA incompleto y en aquellos heterocigotos para la mutación de la fiebre mediterránea familiar (MEFV) (19).

En cuanto a la **amigdalectomía**, la última revisión Cochrane de 2014 habla de la eficacia de la amigdalectomía, refiriendo que por cada dos niños a los que se les practica la misma, en uno de ellos se produce una resolución completa de los síntomas (NNT: 2). Sin embargo, habría que sopesar las consecuencias de una cirugía frente al tratamiento médico, y tener siempre en cuenta que estamos hablando de un síndrome que presenta una resolución espontánea con el tiempo (20). Por lo tanto, aunque los casos 2, 4 y 5 aún no han remitido sus síntomas en la actualidad, creemos que la amigdalectomía no es la mejor opción ya que lo esperable será la autorresolución del cuadro clínico con el tiempo.

CONCLUSIONES

- Los pacientes presentaron un elevado número de episodios de faringoamigdalitis de repetición, en los que se probó antibioterapia empírica sin éxito antes de llegar al diagnóstico.
- Como pruebas de primer nivel se realizará hemograma y bioquímica, que demostrarán leucocitosis sin neutropenia durante el episodio (ya que la neutropenia cíclica puede simular la misma clínica) y frotis faríngeo negativo.
- Las pruebas de segundo nivel estarían encaminadas a descartar diversos síndromes hereditarios de fiebre periódica (autoanticuerpos y genética específica), estando indicadas en individuos que obtengan un alto puntaje en el Score de Gaslini.
- A pesar de que la amigdalectomía pueda prevenir futuros episodios, no se aconseja como primera opción dado que dicho síndrome presenta una resolución espontánea con el tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Álvarez González F, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:342.e1-342.e13.
2. Rivero Calle I, Dapena Archilés M, Cubero Santos A, Albañil Ballesteros MR. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Síndrome PFAPA. Publicado el 27 de enero 2014. Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos>.
3. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43-6.

4. 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.
5. Kolly L, Busso N, von Scheven-Gete A, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 beta production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1635-1643.
6. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138:e20154572
7. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčín T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:293417.
8. Kraszewska B, Matkowska A, Miskiewicz K, et al. Mumps, measles and rubella vaccination in children with PFAPA syndrome. *Vaccine*. 2016;34:5903-5906.
9. Pintado Muñoz M, Carbajo Ferreira A. J, París Bernardo L. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2015;8:64-71.
10. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15- 21.
11. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005; 52: 577-609.
12. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124:e721-8.
13. Carrera M. El score de Gaslini y el caso de fiebre mediterránea familiar que se disfrazó de PFAPA. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:145e75-80.
14. Calvo C, Soler-Palacín P, Merino R, et al. 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;74:194e1-16.
15. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatric Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38
16. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1125-9.
17. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Pædiatrica*. 2008;97:1090-2
18. Butbul AY, Tatour S, Gershoni Baruch R, Brik R. Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016;45(4):471-4
19. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016;86(4):406-11
20. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(9):CD008669.