

# Fiebre periódica, aftosis, faringitis y adenitis cervical. Nuestra experiencia en pacientes con síndrome PFAPA

## Periodic Fever, Aphthae, Pharyngitis and Cervical Adenitis. Our experience in the management of PFAPA syndrome

María Martín-Bailón • Clara García-Bastida • Ana Faraldo-García

### RESUMEN

**Objetivo:** análisis de nuestra experiencia en el manejo de síndrome PFAPA (Periodic Fever, Adenopathy, Pharyngitis and Aftae) y revisión bibliográfica.

**Material y métodos:** estudio observacional, prospectivo, descriptivo, de 8 pacientes menores de 15 años, diagnosticados de síndrome PFAPA según los criterios de Thomas entre agosto de 2014 y enero de 2015. Se analizan variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

**Resultados:** edad media al inicio de los síntomas de 3,4 años; retraso diagnóstico medio de 3,1 años. 100% presentaron fiebre y faringoamigdalitis, 87,5% adenitis cervical y 67,5% aftas orales. Promedio de tiempo libre de enfermedad de 27,1 días. Buena respuesta a dosis única de corticoides en el 100%. 1 paciente tratado con amigdalectomía.

**Conclusiones:** El síndrome PFAPA es una patología benigna poco frecuente, cuyo conocimiento permite realizar un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, lo que implica una mejor calidad de vida para los pacientes y optimización de recursos diagnósticos y terapéuticos.

**Palabras clave:** síndrome PFAPA, síndrome Marshall, fiebre periódica, amigdalectomía, corticoterapia.

### ABSTRACT

**Aim:** To analyze our experience in the management of PFAPA syndrome (Periodic Fever, Adenopathy, Pharyngitis and Aphthae) and literature review.

**Patients and methods:** observational, prospective, descriptive study of 8 patients younger than 15 years, diagnosed with PFAPA syndrome according to Thomas' criteria, between August 2014 and January 2015. Epidemiological, clinical and laboratory findings are discussed.

**Results:** Median age at onset of symptoms 3.4 years; mean lag time from onset of symptoms and diagnosis 3.1 years. 100% presented fever and pharyngitis, 87.5% cervical adenitis and 67.5% aphthous stomatitis. Mean symptom-free interval 27.1 days. Good response to single dose of corticosteroids in 100%. One patient undergoing tonsillectomy.

**Conclusions:** PFAPA syndrome is a rare benign disease, whose knowledge allows early diagnosis and appropriate treatment, providing a better quality of life for patients and optimization of diagnostic and therapeutic resources.

**Keywords:** PFAPA syndrome, Marshall's syndrome, periodic fever, tonsillectomy, corticoid therapy.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome PFAPA (por sus siglas en Periodic Fever, Adenopathy, Pharyngitis and Aftae) es un síndrome de fiebre periódica acompañado de faringitis, adenitis cervical y estomatitis aftosa. A pesar de su baja incidencia, constituye la causa más frecuente de fiebre recurrente en la infancia. Fue descrito por primera vez por Marshall y colaboradores en 1987 en una serie de 12 pacientes<sup>1</sup>. En 1989 se designa como síndrome PFAPA y se establecen criterios diagnósticos. En 1999 Thomas y colaboradores publican una serie más amplia (94 pacientes) y crean unos nuevos criterios diagnósticos<sup>2</sup>. En España se publican los primeros casos en el año 2000.

Esta entidad se engloba dentro de los síndromes autoinflamatorios tales como la fiebre mediterránea familiar, el déficit de mevalonato quinasa (síndrome de hiper IgD) o neutropenia cíclica<sup>3</sup>. La principal diferencia con estos síndromes es que en el PFAPA no se ha demostrado ninguna mutación genética, de modo que su diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos

#### María Martín-Bailón

Médico interno residente del servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España

#### Clara García-Bastida

Médico interno residente del servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España

#### Ana Faraldo-García

Adjunto clínico del servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, España

#### Correspondencia:

María Martín-Bailón

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Choupana s/n, 15706, Santiago de Compostela (A Coruña)

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés

muy sensibles pero poco específicos<sup>2-4</sup>.

El objetivo de este trabajo es el análisis de nuestra experiencia en el manejo de esta entidad clínica poco conocida, así como la revisión bibliográfica de las tendencias actuales en su diagnóstico y tratamiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, en el que se incluyeron 8 pacientes, menores de 15 años, diagnosticados de síndrome PFAPA entre agosto de 2014 y enero de 2015 en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (hospital de tercer nivel).

Se ha considerado como criterio de inclusión el cumplimiento de los criterios diagnósticos de Thomas<sup>2</sup> (Tabla 1).

Las variables analizadas han sido sexo, antecedentes familiares, edad al diagnóstico, edad al inicio de los síntomas, retraso diagnóstico, clínica, tiempo libre de enfermedad, datos de laboratorio, repuesta a corticoides, necesidad de otros tratamientos y estudio genético.

Para la búsqueda bibliográfica se ha empleado la base de datos de Pubmed introduciendo como criterios de búsqueda las palabras: "PFAPA syndrome", "Marshall's syndrome", "periodic fever", "tonsillectomy", y "corticoid therapy".

## RESULTADOS

Se incluyeron en total 8 pacientes, 7 varones (87,5%) y 1 mujer (12,5%) con una edad promedio al inicio de los síntomas de 3,4 años, transcurriendo una media de 3,1 años hasta su diagnóstico.

En cuanto a la clínica todos los pacientes presentaron fiebre y faringoamigdalitis durante los episodios, el 87,5% presentaron además adenitis cervical y el 67,5% aftas orales; el 25% presentaron otitis. No se observó otra clínica sistémica acompañante en ninguno de los pacientes. Todos los pacientes permanecieron asintomáticos entre los episodios, con un correcto desarrollo ponderoestatural. El tiempo medio libre de

enfermedad entre episodios fue de 27,1 días. A todos los pacientes se les realizó test de streptococo durante los episodios agudos, siendo todos ellos negativos.

3 pacientes (42,85%) fueron valorados por el servicio de Reumatología que realizó un estudio genético para excluir otras causas de fiebre recurrente (fiebre mediterránea familiar y síndrome de hipergammaglobulinemia D). Este estudio fue negativo en dos de los pacientes y en uno de ellos se detectó polimorfismo del gen MEFV en heterocigosis.

Una vez diagnosticados, todos los pacientes fueron tratados con dosis única de corticoides al inicio de cada brote agudo, observándose resolución de la fiebre en 24 horas en el 100%. En dos de los pacientes se observó acortamiento del período libre de enfermedad. Uno de estos casos fue tratado con colchicina sin repuesta, por lo que se realizó amigdalectomía con remisión de los episodios febriles; el otro caso está en lista de espera para realizar amigdalectomía.

## DISCUSIÓN

El síndrome PFAPA es una de las causas principales de fiebre periódica en la infancia. No se ha demostrado alteración genética ni agentes de tipo infeccioso implicados en su patogenia; sin embargo, la buena respuesta al tratamiento con corticoides sugiere una base autoinmune<sup>5-6</sup>. En este sentido, Long y colaboradores<sup>7</sup> defienden la "hipótesis de la disregulación inmunológica", esto es, el síndrome PFAPA tendría su origen en una respuesta inmune aberrante frente a un proceso infeccioso asociado. Esto explicaría tanto el predominio Th<sup>1</sup> con aumento de TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  e IL<sup>2</sup> en los brotes como el beneficio del tratamiento con corticoides. Se ha descrito además que hasta el 15-45% de los pacientes pueden tener antecedentes familiares de cuadros similares<sup>4-8-9</sup>. En nuestra serie tan solo hubo un paciente con un hermano con diagnóstico de artritis idiopática juvenil.

El diagnóstico de esta entidad se basa en los criterios clínicos de Thomas<sup>2</sup> y de Padeh<sup>10</sup> (tabla 1); éste último incluye la buena respuesta a corticoides como criterio

**TABLA 1**

Criterios diagnósticos de Thomas y Padeh

<i>Criterios diagnósticos de Thomas</i>	<i>Criterios diagnósticos de Padeh</i>
Fiebre recurrente de comienzo precoz (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 siguientes signos: - Estomatitis aftosa - Linfadenitis cervical - Faringitis	Posible estomatitis aftosa
Exclusión de neutropenia cíclica	Linfadenitis cervical
Ausencia de síntomas entre episodios	Exudación faríngea con cultivo negativo
Crecimiento y desarrollo normales	Completamente asintomático entre episodios
	Rápida respuesta a una dosis única de corticoides

necesario para establecer el diagnóstico de síndrome PFAPA. En nuestro estudio incluimos a aquellos pacientes que acudían a la consulta por episodios de fiebre recurrente y faringoamigdalitis y que cumplían los criterios diagnósticos de Thomas. En un período de seis meses 8 pacientes cumplieron estos criterios, 7 varones y 1 mujer. En series más amplias se ha descrito también una predominancia en los varones<sup>11</sup>. La edad típica de comienzo se sitúa por debajo de los 5 años<sup>12</sup> aunque se han descrito algunos casos en niños mayores e incluso en adultos<sup>13</sup>. La edad promedio al inicio de los síntomas en nuestra serie fue de 3,4 años, algo mayor que en otras series publicadas<sup>3-14</sup>. El intervalo de tiempo entre el inicio de los episodios febriles hasta el diagnóstico suele ser prolongado<sup>3-14</sup>, en nuestro caso de 3,1 años. La clínica consiste en episodios de 3-6 días de duración que cursan con fiebre elevada (condición necesaria), adenopatías cervicales, faringitis (pultácea o no pultácea), aftas orales, y otros síntomas tales como dolor abdominal, artralgias, tos, náuseas o rash cutáneo<sup>2</sup>. En nuestra serie todos los pacientes presentaron fiebre elevada y faringoamigdalitis, un 87,5% cursaron además con adenitis cervical y el 67,5% con aftas orales; ninguno presentó otra clínica asociada. Las dos características más llamativas de este síndrome son la regularidad en la periodicidad de los episodios y la ausencia de síntomas entre los mismos, sin influencia en el crecimiento y desarrollo del niño<sup>14-15</sup>. El tiempo libre de síntomas entre episodios varía de 3 a 8 semanas, pero es muy regular (“como un reloj” según los padres) en cada paciente. En nuestros pacientes este periodo intercrisis fue de 27,1 días de promedio. Por otro lado, cada episodio febril es autolimitado y se

resuelve espontáneamente independientemente del uso de antitérmicos o antibióticos. Todos los pacientes de nuestra serie se mantuvieron asintomáticos entre los episodios, con un desarrollo ponderoestatural normal. Los datos de laboratorio son muy inespecíficos, siendo frecuente encontrar discreta anemia, leucocitosis y elevación de VSG durante los episodios febriles<sup>4-10</sup>. Quizás lo más interesante para el clínico sea la determinación en cada episodio febril del streptotest, que es negativo. La evolución natural del síndrome PFAPA se caracteriza por el aumento gradual de los periodos asintomáticos, llegando a resolverse en la mayoría de los casos en la adolescencia<sup>11</sup>.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras entidades que cursan con fiebre recurrente, entre las más importantes la neutropenia cíclica, fiebre mediterránea juvenil y síndrome de hipergammaglobulinemia D<sup>3-4</sup>. Las principales diferencias entre estas enfermedades y el síndrome PFAPA se recogen en la tabla 2. Es importante mencionar que en muchos casos de síndrome PFAPA se han encontrado variantes en el gen MEFV (hasta en el 65% de los casos según algunas series<sup>16</sup>), que si bien no son la causa de la enfermedad si pueden estar en relación con la intensidad y evolución de los síntomas. En nuestra serie encontramos un paciente con polimorfismo R202Q en heterocigosis para gen MEFV (no diagnóstico de FMF). Dado que los criterios clínicos conocidos para PFAPA son muy sensibles pero poco específicos<sup>2-4</sup>, y con el objetivo de facilitar el diagnóstico y evitar estudios genéticos innecesarios y con gran coste económico, Gattorno y colaboradores<sup>8</sup> proponen un puntaje para diferenciar el síndrome PFAPA de otros síndromes hereditarios que cursan

**TABLA 2**

Diagnóstico diferencial de síndrome PFAPA y otros síndromes febriles

	<b>PFAPA</b>	<b>Neutropenia cíclica</b>	<b>Hiper IgD</b>	<b>FMF</b>
Herencia	Esporádica	Esporádica	Recesiva	Recesiva
Causa	Desconocida	Mutación gen ELA2	Mutación gen MVK	Mutación gen MEFV
Edad de inicio	< 5 años	Precoz	Precoz	< 5 años
Periodicidad	4-6 semanas	21 días	Variable	4-8 semanas
Duración del episodio	4-5 días	4-10 días	4-7 días	1-2 días
Afectación articular	No	No	Si	Si
Afectación GI	No	No	Si	Si
Afectación cutánea	No	No	Si	Si
Infecciones	No	Si	No	No
Serositis	No	No	No	Si
Leucocitosis	Si	No	Ocasional	No
Neutropenia	No	Si	No	No
IgD	Normal	Normal	>100	Normal
Pronóstico	Bueno	Malo	Bueno	Amiloidosis
Tratamiento	Esteroides	G-CSF	-	Colchicina

con fiebre recurrente. El llamado Score diagnóstico de Gaslini ha demostrado tener una sensibilidad del 82% y especificidad del 72%; menor edad al inicio de los síntomas, dolor abdominal, aftosis oral, dolor torácico, diarrea y antecedentes familiares de fiebre periódica son las variables que se asocian a una mayor probabilidad de tener un cuadro de origen genético. De este modo, estaría indicado el estudio genético sólo en los pacientes con un score elevado.

En cuanto al tratamiento debe diferenciarse entre el tratamiento del episodio agudo y aquel dirigido a evitar nuevos episodios. El episodio agudo no responde a antitérmicos ni antibióticos pero se ha visto que la administración de una dosis única de corticoide controla de forma drástica cada episodio, con resolución de la fiebre en menos de 24 horas; la aftosis oral es la manifestación que más tarda en resolverse. Se recomienda una o dos dosis únicas de 1-2 mg/Kg peso de metilprednisolona oral<sup>4-14</sup>. Este tratamiento no reduce el número de episodios y se ha descrito la posibilidad de acortar los periodos asintomáticos<sup>2-11</sup>. En cuanto a la profilaxis de nuevos episodios algunos autores proponen el uso de inmunomoduladores como la cimetidina o la colchicina. Se ha reportado un aumento del período asintomático hasta en el 30% de los pacientes tratados con estos fármacos<sup>11</sup>, si bien se aconseja su utilización en aquellos pacientes con episodios muy frecuentes (cada 14 días o menos). Otro recurso terapéutico propuesto es la amigdalectomía con o sin adenoidectomía, ya que se cree que el tejido linfoide del anillo de Waldeyer es el asiento de los antígenos que desencadenan la respuesta autoinmune<sup>17</sup>. Se han reportado tasas de éxito con cirugía de hasta el 66-75% de los casos<sup>17</sup>. Algunos autores han encontrado mayor tasa de remisión en aquellos pacientes tratados con cirugía<sup>18</sup>. Sin embargo, otros estudios no han encontrado diferencias entre los pacientes con tratamiento médico y los pacientes tratados con cirugía<sup>19-20</sup>. Por este motivo, se propone realizar tratamiento quirúrgico sólo a aquellos pacientes con manifestaciones clínicas severas que no responden a tratamiento con corticoides o aquellos con frecuencia elevada de episodios, y siempre teniendo en cuenta la calidad de vida de cada paciente y de sus familias<sup>3</sup>. Todos nuestros pacientes fueron tratados con dosis única de corticoide oral (1 mg/Kg peso de prednisolona) al inicio de cada episodio febril, con resolución de la misma en menos de 24 horas. En dos pacientes se produjo un acortamiento del período asintomático. Uno de ellos fue tratado con colchicina y ante la no mejoría, se decidió realizar amigdalectomía, con resolución completa de la enfermedad. El otro paciente está pendiente de realizar amigdalectomía.

## CONCLUSIONES

El síndrome PFAPA es una entidad aún poco conocida, de modo que suele existir un retraso diagnóstico

importante. Ante un niño con episodios recurrentes de fiebre elevada acompañada de faringoamigdalitis aguda, con periodicidad muy marcada, y con cultivos faríngeos negativos, debemos sospechar que se trate de un síndrome PFAPA. El diagnóstico precoz de este síndrome es fundamental para evitar tratamientos no efectivos como los antibióticos, evitar pruebas complementarias y hospitalizaciones innecesarias (que se traduce en un importante ahorro económico) y mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Debemos recordar siempre a la familia que se trata de un proceso benigno y autolimitado que suele desaparecer al llegar a la adolescencia. Se necesitan estudios más amplios para determinar con claridad la etiopatogenia de este proceso así como su incidencia real en la población pediátrica.

## Referências bibliográficas:

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110 (1): 43-46.
2. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21.
3. Benítez Alonso P, López Vázquez A, Matallana Barahona S, Gracia Simón L et al. Síndrome PFAPA. *ORL ARAGON'* 2010; 15: 19-20.
4. De Cunto C, Britos M, Eymann A, Deltetto N et al. Fiebre periódica: descripción de doce pacientes con fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108 (5): 445-448.
5. Ramos Amador JT, Rodríguez Cerrato V, Bodas Pinedo A, Carnicero Pastor MJ et al. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de tres casos. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 59-61.
6. Kurtaran H, Karadag A, Çatal F, Aktas D. PFAPA syndrome: a rare cause of periodic fever. *Turkish J Pediatr* 2004; 46: 354-356.
7. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) – what it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999; 135: 1-5.
8. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* 2009; 124: 721-728.
9. Chochar M, Clet J, Le L, Pillet P et al. PFAPA syndrome is not a sporadic disease. *Rheumatology* 2010; 49: 1984-1987.
10. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135: 98-101.
11. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child* 2006; 91: 981-984.
12. Guerrero-Fernández J. Síndrome PFAPA. *Web PEDIÁTRICA* [publicado en noviembre de 2007; consultado el 24/11/2014]. Disponible en <http://www.sebpediatria.com>
13. 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(5): 358-60
14. Rocco R. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis: síndrome PFAPA en Argentina. *An Pediatr* 2011; 74 (3): 161-167.
15. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi, Karatzanis AD et al. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86: 434-435.
16. Taniuchi S, Nishikomori R, Iharada A, Tuji S et al. MEFV variants in patients with PFAPA syndrome in Japan. *Open J Rheumatol Autoimmune Dis* 2013; 7: 22-25.
17. Abramson JS, Givner LF, Thompson JN. Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 11-120.
18. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY et al. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD008669.
19. Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande C, Dellepiane R et al. Outcome

of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. Arch Otorlaryngol Head Neck Surg 2009; 135: 548-553.

20.Vigo G, Martini G, Zoppi S, Vittadello F et al. Tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome is comparable to the standard medical treatment: a long-term observational study. Clin Exp Rheumatol 2014; 32: 456-159.