

SÍNDROME PFAPA

S Ricart Campos

Unidad de Reumatología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Ricart Campos S. Síndrome PFAPA.
Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:219-24

INTRODUCCIÓN

Los síndromes de fiebres periódicas se engloban dentro del grupo de enfermedades autoinflamatorias, caracterizadas por brotes inflamatorios sin causa aparente y sin la presencia de autoanticuerpos o linfocitos T autoreactivos.

El síndrome PFAPA, acrónimo de *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy*, es la enfermedad más frecuente dentro de los síndromes de fiebres periódicas. Fue descrito en el año 1987 por Marshall y colaboradores. Se caracteriza por episodios de fiebre alta, de tres a seis días de duración y con una regularidad muy fija, acompañados de aftas orales, adenopatías cervicales y faringoamigdalitis. El pediatra habitualmente es el primero en evaluar a estos pacientes con fiebre recurrente, ya que el inicio de la enfermedad es generalmente en la infancia.

EPIDEMIOLOGÍA

Generalmente, los brotes de fiebre empiezan entre los dos y los cinco años, a pesar de que pueden debutar en la edad adulta. No se ha

descrito predominio en ningún grupo étnico, y es algo más frecuente en niños (del 55 al 71%). A diferencia de los otros síndromes de fiebre periódica (debidos a mutaciones en genes que codifican elementos del sistema inmunitario natural), el síndrome PFAPA no se debe a ninguna mutación genética conocida y, aunque se ha planteado cierta agregación familiar en algunos casos, no se ha podido demostrar completamente.

PATOGÉNESIS

La causa del síndrome PFAPA todavía es desconocida. Es el único síndrome de fiebre periódica en el que no se han identificado mutaciones en genes del sistema inmunitario. El estudio anatomopatológico de las amígdalas de estos pacientes muestra una inflamación crónica inespecífica.

La excelente respuesta al tratamiento con prednisona sugiere que la disregulación en la producción de citoquinas es un factor implicado en el desarrollo de las fiebres. Los datos disponibles hasta el momento proponen la hipótesis de que el síndrome PFAPA sería debido a una respuesta inmunitaria adaptativa anor-

mal a un agente infeccioso, probablemente localizada en órganos linfoides, y capaz de inducir una rápida activación de las células de la inmunidad natural.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

- **Fiebre:** se caracteriza por fiebre alta (39-41 °C), de inicio brusco y acompañada de escalofríos, que dura de tres a seis días y posteriormente presenta un descenso brusco. Hasta un 62% de los pacientes refieren síntomas prodrómicos como astenia, cefalea, dolor abdominal o irritabilidad. Los episodios de fiebre aparecen con una periodicidad aproximada de 28 días (intervalo de tres a ocho semanas), resultando en 11-12 episodios al año. De entre todos los síndromes de fiebre periódica, el PFAPA es el que muestra una periodicidad de los brotes más regular (definida por algunos autores como una frecuencia “de reloj”).
- **Aftas bucales:** aparecen en un 40-70% de los pacientes, y se localizan generalmente en los labios, mucosa bucal o faringe. Se trata de lesiones poco profundas que pueden pasar desapercibidas ya que, a diferencia de las úlceras de la enfermedad de Béhçet, no son tan dolorosas, grandes ni dejan cicatriz.
- **Faringoamigdalitis:** comunicada en un 72% de pacientes.
- **Adenopatías cervicales:** descritas en el 88% de pacientes. La presencia de adenopatías generalizadas o visceromegalias obliga a plantear otros diagnósticos alternativos al PFAPA.

Dada la clara periodicidad y puesto que en cada brote se repiten los mismos síntomas, es característico que los padres distingan con facilidad los brotes de PFAPA de otros episodios de fiebre debidos a infecciones comunes en niños, y que puedan predecir correctamente cuando aparecerán los episodios.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome PFAPA es clínico. En 1989, dos años después de su descripción inicial, Marshall definió los criterios diagnósticos. En 1999, Thomas *et al.* revisaron y modificaron estos criterios diagnósticos, añadiendo la exclusión de la neutropenia cíclica como criterio diagnóstico. La **Tabla 1** muestra los criterios diagnósticos modificados para el síndrome de PFAPA.

Tras del estudio de diferentes series de casos en los últimos años se han perfilado una serie de criterios diagnósticos y de exclusión para el síndrome PFAPA, más prácticos para diferenciar el síndrome PFAPA de otras enfermedades: la adherencia estricta a todos estos criterios garantiza la exclusión de enfermedades

Tabla 1. Criterios diagnósticos modificados por Thomas *et al.* para el síndrome PFAPA

- I. Fiebre periódica de comienzo precoz (habitualmente antes de los cinco años)
- II. Síntomas y signos acompañantes, en ausencia de infección de la vía aérea superior, con al menos uno de los siguientes signos:
 - a) Estomatitis aftosa o aftas orales
 - b) Adenitis cervical
 - c) Faringitis con o sin amigdalitis exudativa
- III. Exclusión de neutropenia cíclica
- IV. Completamente asintomático entre los episodios
- V. Crecimiento y desarrollo normales

potencialmente más graves que pueden asociarse a fiebre recurrente:

Criterios diagnósticos

Deben cumplirse todos los criterios (a cualquier edad):

- >3 episodios de fiebre documentados, de duración inferior a seis días y de aparición a intervalos regulares (para un mismo paciente, los intervalos entre recurrencias de la fiebre y los síntomas durante el episodio acostumbran a ser siempre iguales).
- Faringoamigdalitis acompañada de adenopatías cervicales o aftas orales.
- Completamente asintomático entre los episodios, con crecimiento normal y ausencia de secuelas.
- Rápida resolución de los síntomas con prednisona en dosis única.

Criterios de exclusión

La presencia de alguno de los siguientes criterios descarta el diagnóstico de PFAPA:

- Neutropenia: su presencia inmediatamente antes o durante los brotes de fiebre sugiere la presencia de una neutropenia cíclica.
- Síntomas atípicos: la presencia de diarrea o dolor abdominal intensos, exantema, artritis, rinitis, tos o síntomas neuromusculares deben hacer sospechar otros diagnósticos alternativos.

- Aumento de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular) en los periodos libres de fiebre sugieren la presencia de una enfermedad crónica con brotes intermitentes más que un síndrome de fiebre periódica.
- Historia familiar de fiebre recurrente: en casos de otros familiares afectados de fiebres periódicas debería considerarse el diagnóstico de otros síndromes autoinflamatorios de origen genético.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Neutropenia cíclica: es la única enfermedad que, al igual que el síndrome PFAPA, presenta una periodicidad muy regular (unos 21 días, con un intervalo de 14 a 35 días). Generalmente empieza antes del año de edad y se caracteriza por la aparición de neutropenia cada tres semanas. Los episodios febriles son debido a infecciones, y durante los episodios puede detectarse monocitosis.
- Otros síndromes de fiebres recurrentes no periódicos: debe plantearse el síndrome TRAPS (*TNF Receptor 1 Associated Periodic Syndrome*), el síndrome hiper-IgD (deficiencia de mevalonato kinasa), la fiebre mediterránea familiar o el síndrome de Muckle-Wells. Estos síndromes en la infancia pueden presentar síntomas superponibles a los del PFAPA.
- La amigdalitis recurrente, debida a infecciones bacterianas o víricas, es una enfermedad frecuente en la edad pediátrica. Se manifiesta con fiebre, adenitis y amigdalitis.

tis. El diagnóstico se realiza por la positividad del cultivo o de pruebas de diagnóstico rápido en frotis faríngeo, y el tratamiento antibiótico es efectivo en caso de amigdalitis bacteriana.

- Las neoplasias y enfermedades infecciosas raramente se manifiestan como fiebre con periodicidad predecible como en el PFAPA.
- Otras enfermedades inflamatorias: la enfermedad de Béhçet presenta úlceras orales y genitales que pueden acompañarse de otras manifestaciones como uveítis, eritema nodoso, tromboflebitis, meningococcalitis y fiebre sin periodicidad. La fiebre episódica puede ser la primera manifestación de una enfermedad de Crohn durante meses o años, pero tampoco mostrará una periodicidad establecida.
- Las fiebres recurrentes pueden ser debidas a inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. No obstante, la presencia de infecciones atípicas y/o graves serán la clave para su diagnóstico.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Para la exclusión de la neutropenia cíclica es necesario realizar un hemograma en fase aguda. La presencia de leucocitosis moderada ($13\,600 \pm 4500$ leucocitos/mmcc), aumento de la velocidad de sedimentación globular (49 ± 30 mm/hora) y de la proteína C reactiva ($2,5 \pm 4,7$ mg/dl) son frecuentes durante los brotes, y normalizan entre los episodios. La procalcitonina no aumenta en relación a los otros reactantes de fase aguda en los brotes inflamatorios de estos pacientes.

Dada la ausencia de tests específicos para el diagnóstico del síndrome PFAPA, algunos autores proponen la conveniencia de realizar estudio genético a todos los pacientes con sospecha de PFAPA para descartar la presencia de otro síndrome de fiebre periódica con presentación similar. No obstante, dado el coste de estos estudios se ha propuesto un *score* clínico (Gattorno, *et al.* Pediatrics. 2009;124:e721-8) con el fin de detectar los casos que se podrían beneficiar de este estudio genético. De forma general, en niños con síntomas atípicos o que no cumplen todos los criterios diagnósticos del síndrome PFAPA se recomienda el análisis genético en búsqueda de las mutaciones relacionadas con los otros síndromes de fiebres periódicas.

PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente. Se trata de una enfermedad benigna y autolimitada, sin repercusiones en el desarrollo y el crecimiento de los niños y sin secuelas a largo plazo.

Generalmente, a los 4-5 años de evolución los brotes disminuyen en frecuencia, manteniendo las mismas características clínicas. En la mayoría de pacientes la enfermedad desaparece completamente en un periodo de seis años, habitualmente alrededor de los diez años de edad. No obstante, en algunos casos los síntomas se hacen menos intensos y menos frecuentes con el paso del tiempo pero sin llegar a desaparecer, habiéndose reportado duraciones de hasta 18 años. A pesar de ser una enfermedad propia de niños, se han descrito casos de pacientes adultos afectados de PFAPA.

No se ha reportado neoplasias, enfermedades autoinmunitarias ni enfermedades infecciosas crónicas a largo plazo en estos pacientes.

TRATAMIENTO

Los antitérmicos o antiinflamatorios no esteroideos no son efectivos en el control de los síntomas (exceptuando la fiebre) y no suprimen los brotes inflamatorios.

Los únicos tratamientos que en la literatura han mostrado buena respuesta son los corticoides, cimetidina, colchicina y la amigdalectomía. No obstante, dada la buena evolución espontánea del síndrome PFAPA los riesgos de cada tratamiento frente a su beneficio deben ser considerados de forma individual en cada paciente.

- **Corticoides:** la prednisona (o equivalente), en dosis de 1 a 2 mg/kg vía oral, tiene un rápido efecto sobre los brotes, desapareciendo la fiebre y la faringoamigdalitis (con menor frecuencia las aftas y la adenitis) en unas horas. Esta excelente respuesta puede ser útil como prueba terapéutica para la distinción entre el PFAPA y otros síndromes de fiebre periódica con sintomatología similar. No obstante, debe tenerse presente que en hasta un 25-30% de los pacientes este tratamiento, a pesar de su eficacia en yugular los brotes, puede ocasionar una disminución de los intervalos entre ellos.

La pauta habitual es de 1-2 mg/kg de prednisona en dosis única (máximo 60 mg) al inicio de la fiebre. En algunos pacientes se observa una recurrencia de los síntomas a las 24-48 horas; en estos casos la pauta recomendada

es de 1 mg/kg el primer y segundo días, seguido de 0,5 mg/kg el tercero y cuarto días.

- **Cimetidina:** algunas series han descrito una respuesta satisfactoria de la cimetidina en tan solo el 25-28% de los pacientes para prevenir los brotes de PFAPA. En los casos en que se quiera ensayar un fármaco preventivo de recurrencias, se puede realizar una prueba terapéutica con cimetidina a dosis de 20-40 mg/kg/día repartidos en dos dosis; en caso de eficacia se recomienda mantener seis meses de forma continuada y luego suspender. Puede combinarse con el tratamiento precoz con prednisona en dosis única en caso de brote.
- **Colchicina:** en series de pocos pacientes se ha descrito su utilidad, a dosis de 0,5-1 mg/día, para aumentar el intervalo entre brotes de fiebre.
- **Amigdalectomía con o sin adenoidectomía:** en los últimos años ha habido cierta controversia sobre la utilidad de la amigdalectomía, sola o en combinación con la adenoidectomía, para la resolución de los brotes de PFAPA. Una revisión Cochrane de 2010 demuestra la eficacia de la amigdalectomía para obtener la remisión de la enfermedad, con un riesgo relativo de resolución a los 18 meses de 13 (intervalo de confianza del 95%: 1,8 a 87,98). Dada la tendencia a la remisión espontánea de este síndrome, los autores de la revisión recomiendan la valoración de los potenciales riesgos de este tratamiento (hospitalización, riesgos intrínsecos de la cirugía, días de ausencia al colegio tras la intervención...) frente a la alternativa de seguir con episodios febriles durante un periodo limi-

tado de tiempo (con la posibilidad de requerir tratamiento y/o ocasionar ausencias escolares), y consensuar entre los médicos responsables del paciente y los padres la

indicación o no de cirugía. Está por definir si la adenoidectomía combinada con amigdalectomía ofrece más beneficios que la amigdalectomía sola.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 9. Art. No.: CD008669.
- Caorsi R, Pelagatti MA, Federici S, Finetti M, Martini A, Gattorno M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:579-84.
- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds.). *Textbook of pediatric rheumatology.* 6th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr.* 2010;99:178-84.
- Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. Long-term follow-up of children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011;159:958-64.
- Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999;135:15-21.
- Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, *et al.* Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 2009;124:e721-8.
- Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:577-609.