

## Síndrome PFAPA: de la sospecha al diagnóstico

P. Meseguer Yebra<sup>1</sup>, E. Cid Fernández<sup>2</sup>, F. Álvez<sup>3</sup>

*Pediatra de Atención Primaria. <sup>1</sup>Centro de Salud de Tordoia (A Coruña). <sup>2</sup>Centro de Salud de O Rosal (Pontevedra). <sup>3</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela (A Coruña)*

### Resumen

La fiebre es uno de los principales motivos de consulta en la infancia. Generalmente, se asocia a procesos infecciosos banales, pero cuando se prolonga en el tiempo o los episodios recurren, es necesario hacer el diagnóstico diferencial con infecciones poco habituales, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias primarias y neoplasias. El síndrome PFAPA (fiebre periódica, faringitis, estomatitis aftosa y adenitis) pertenece al grupo de síndromes de fiebre periódica, y se caracteriza por episodios febriles que aparecen regularmente durante meses alternándose con intervalos asintomáticos. Es la causa más frecuente de fiebre periódica en la infancia, y actualmente es una entidad clínica bien definida. Los corticoides son el pilar fundamental del tratamiento; resuelven el episodio de manera llamativa, hecho que constituye un criterio diagnóstico. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado permiten mejorar la calidad de vida del paciente y su entorno, evitando la toxicidad farmacológica. Presentamos los casos de 2 niñas en edad preescolar con síndrome PFAPA.

**Palabras clave:** Síndrome PFAPA, fiebre periódica, enfermedades autoinflamatorias.

### Abstract

*Title:* PFAPA syndrome: from suspicion to diagnosis

Fever is one of the most frequent reasons for medical consultation during childhood. Usually is related to minor viral infections, but when lasts over time or episodes recur, it is necessary to make differential diagnosis of unusual infections, autoimmune diseases, immunodeficiencies and neoplasms. The PFAPA syndrome (periodic fever, pharyngitis, aphthous stomatitis and adenitis) belongs to the group of periodic fever syndromes characterised by episodes of fever that recur regularly for several months, alternating with healthy periods. It is the most common recurrent periodic fever disorder described in childhood and the clinical manifestations of PFAPA syndrome episodes are well known. Corticoids are the treatment of choice and resolve the febrile episode, and this spectacular outcome is used as diagnostic criterion. Early

Fecha de recepción: 22/06/12. Fecha de aceptación: 20/11/12.

**Correspondencia:** P. Meseguer Yebra. Centro de Salud de Tordoia. Rúa Pontepedra, s/n. 15683 Tordoia (A Coruña). Correo electrónico: [patricia.meseguer.yebra@sergas.es](mailto:patricia.meseguer.yebra@sergas.es)

**Cómo citar este artículo:** Meseguer Yebra P, Cid Fernández E, F. Álvez F. Síndrome PFAPA: de la sospecha al diagnóstico. Acta Pediatr Esp. 2013; 71(9): e267-e274.

diagnosis and appropriate treatment can significantly improve the quality of life of both patients and families, and prevent drug toxicity. We present two preschool girls with PFAPA syndrome.

**Keywords:** PFAPA syndrome, periodic fever, autoinflammatory disorders.

## Introducción

Se denominan enfermedades autoinflammatorias (EA) a un conjunto de entidades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes, a veces persistentes, de inflamación sistémica, sin etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune conocida. Las últimas revisiones las incluyen dentro de las inmunodeficiencias primarias (IDP). Entre las EA sin causa genética identificada se encuentra el síndrome PFAPA (acrónimo en inglés de fiebre periódica, faringitis, estomatitis aftosa y adenitis). Es la enfermedad autoinflammatoria y el cuadro de fiebre recurrente más frecuente en la infancia<sup>1</sup>.

A continuación presentamos 2 casos de síndrome PFAPA.

## Casos clínicos

### Caso 1

Niña previamente sana, que a los 3 años y 4 meses de edad comenzó a presentar episodios de fiebre alta ( $\geq 38,5$  °C) de inicio brusco, con amigdalitis en todos ellos y asociando en algunas ocasiones aftas orales o adenitis cervical significativa. Este cuadro recurría con una periodicidad de 25-30 días, sin síntomas de infección respiratoria de las vías bajas ni estacionalidad, y permaneciendo los convivientes asintomáticos. Fue reiteradamente diagnosticada de amigdalitis y tratada con antitérmicos y antibioterapia oral, salvo en las ocasiones en las que se realizó la técnica de detección rápida de antígeno estreptocócico (TDRAE) y resultó negativa. Estos tratamientos no fueron eficaces y el cuadro se autolimitaba en 4-5 días. Estaba asintomática en las intercrisis, y presentaba un crecimiento y un desarrollo normales. A los 4 años de edad fue diagnosticada de asma episódica frecuente. Durante el tratamiento de fondo con budesonida inhalada en dosis medias, y previamente al diagnóstico de síndrome PFAPA, los episodios febriles fueron más breves y menos intensos. Cuando se disminuyeron las dosis, recidivaron las crisis. En uno de los episodios presentó elevación de los reactantes de fase aguda, siendo el resto de la analítica normal. En la siguiente crisis febril, ante la sospecha de síndrome PFAPA, se administró una dosis de prednisolona oral (1 mg/kg) y el cuadro clínico se resolvió en 6 horas, lo que apoyó el diagnóstico. La eficacia del tratamiento se ha mantenido en los episodios posteriores. A partir de ese momento las crisis febriles fueron menos frecuentes y se presentaron con menor afectación del estado general.

## Caso 2

Segunda gemela de padres no consanguíneos. Tiene un hermano sano. A los 5 años y 5 meses de edad comenzó a presentar episodios de fiebre recurrente ( $>38,5$  °C) cada 15-17 días, de aparición brusca, acompañados de amigdalitis con exudado en todos los casos, sin signos de infección respiratoria de las vías bajas. Estaba asintomática entre los episodios, y presentaba un crecimiento y un desarrollo normales. No había estacionalidad en los episodios ni afectación de los convivientes. Los episodios se resolvían espontáneamente tras 2-4 días. En dos de los episodios presentó elevación de los reactantes de fase aguda, siendo el resto de la analítica normal, salvo la inmunoglobulina D (IgD), que estaba ligeramente elevada. Siempre que se realizaron TDRAE el resultado fue negativo. Ante las sospechas de síndrome PFAPA se administró una dosis de prednisolona oral (1 mg/kg) y la respuesta fue rápida y espectacular.

## Discusión

Marshall describió el síndrome PFAPA por primera vez en 1987<sup>2</sup>, aunque apareció denominado como tal en 1989<sup>3</sup>. Desde entonces se han publicado numerosas series y casos, entre los que destacan los de Feder et al.<sup>4</sup> y Wurster et al.<sup>5</sup> por el volumen de pacientes seleccionados y la duración del seguimiento.

La etiología se desconoce. La elevación de las citocinas proinflamatorias durante y entre los episodios febriles, así como su rápida resolución con corticoides, apoya la hipótesis patogénica de una disregulación inmunológica.

Se manifiesta generalmente antes de los 5 años de edad, sobre todo entre los 2 y los 5 años. Es más común en varones<sup>1,4,6-8</sup>. El paciente más pequeño descrito tenía un mes de edad<sup>8</sup> y los mayores contaban 6, 7 y 10 años<sup>8,10,11</sup>, lo que flexibiliza el límite superior de edad para los criterios diagnósticos. Es característico de la infancia, pero no exclusivo<sup>12-14</sup>. Los episodios se repiten cada 3-6 semanas a intervalos exactamente regulares, «como un reloj», según refieren las familias de los afectados.

Un aspecto controvertido es su carácter hereditario. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito también en hermanos<sup>14,15</sup>, en hermanos y su madre<sup>16</sup> y, más recientemente, en una madre y sus dos hijos gemelos monocigotos<sup>17</sup>, aceptándose actualmente la hipótesis de que puede asociarse a factores ambientales desencadenantes en niños genéticamente predispuestos.

Clínicamente, la fiebre es el signo más característico, y está presente en el 97% de los episodios. Suele ser elevada ( $>38,5$  °C), de aparición brusca y no responde a los antitérmicos. Los episodios son autolimitados, de 3-6 días de duración (media de 4,6 días)<sup>1</sup>. Se describe un pródromo de malestar, irritabilidad o cefalea de corta duración, que Thomas et al. recogen hasta en el 78% de los pacientes<sup>6</sup>, y que puede ser útil para adelantar la consulta o el tratamiento. Los pródromos referidos a los casos presentados se recogen en la tabla 1.

Los síntomas acompañantes más frecuentes son las adenopatías cervicales (hasta en dos tercios de los casos), seguidas de la estomatitis aftosa y la faringitis, con o sin amigdalitis exudativa. En los casos

expuestos, la presentación más común fue la faringitis con amigdalitis exudativa, como señalan también en sus series Thomas et al.<sup>6</sup>, Tasher et al.<sup>7</sup>, Rocco et al.<sup>8</sup> y Padeh et al.<sup>9</sup>. Las pacientes no presentaron náuseas, vómitos, tos, dolor abdominal, diarrea o exantema ni encefalitis aséptica. Estos síntomas se describen en porcentajes variables<sup>1,4,18</sup> y obligan a descartar otros diagnósticos si son relevantes, hecho especialmente destacado por Gattorno et al.<sup>19</sup>. En estos casos es apropiado realizar estudios genéticos, y se propone el *score* Gaslini para diferenciar los síndromes hereditarios del síndrome PFAPA<sup>20</sup>.

Los datos de laboratorio son inespecíficos. Consisten en una moderada leucocitosis con neutrofilia, una elevación de reactantes de fase aguda y un cultivo faríngeo negativo. En algunas series se señala un ligero aumento de IgD, muy inferior de lo observado en el síndrome hiper-IgD. Estos valores se normalizan entre las crisis<sup>1,6,7,14</sup>.

El diagnóstico diferencial del síndrome PFAPA se resume en la tabla 2.

No hay ninguna prueba diagnóstica que confirme un síndrome PFAPA, aunque diversos autores han establecido criterios clínicos que lo caracterizan<sup>2,6,9,21</sup>. En los casos presentados se siguieron los criterios de Thomas et al.<sup>6</sup> (tabla 3). Son los pediatras los que suelen diagnosticarlo<sup>7,22</sup> ante episodios febriles o amigdalitis recurrentes en niños con un buen estado general y un adecuado crecimiento y desarrollo, así como cultivos faríngeos repetidamente negativos. En estos casos, descartada la etiología infecciosa, puede ser útil un estudio escalonado como el propuesto por Lierl<sup>23</sup>.

Los corticoides son el tratamiento de elección. Una o dos dosis de prednisona oral o equivalente (0,5-1 mg/kg), aunque algunos casos requieren dosis adicionales<sup>4,6</sup>, finalizan el episodio pero no evitan su recurrencia, lo que apoya el diagnóstico. Generalmente, mantienen su eficacia durante todo el transcurso del síndrome<sup>6-9</sup>. No hay otros procesos febriles que se resuelvan de modo predecible con 1 o 2 dosis de corticoide oral. Se puede afirmar que la falta de respuesta hace improbable que estemos ante un caso de síndrome PFAPA, hecho que algunos autores han incorporado como criterio diagnóstico<sup>9,21</sup>. Se han descrito varios patrones evolutivos tras iniciar este tratamiento. El más común es la disminución de la duración y la frecuencia de los episodios<sup>6,8</sup>. En los 2 casos presentados la respuesta a una única dosis fue siempre espectacular y rápida, se mantuvo en todos los episodios y su frecuencia disminuyó. Es destacable el efecto que tenían los corticoides inhalados en el caso 1 antes de ser diagnosticada la paciente de síndrome PFAPA.

Se ha propuesto como opción terapéutica la cimetidina (20 mg/kg/día, en 2 dosis), que presenta una tasa de remisión de un 25%, pero también con una tendencia a la reaparición de los episodios al suprimirla<sup>5</sup>.

Los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos son ineficaces.

La amigdalectomía con/sin adenoidectomía podría ser una opción en el tratamiento. Son muy interesantes las conclusiones de Peridis et al.<sup>25</sup> y de una reciente revisión sistemática<sup>26</sup>. La actitud terapéutica actualmente aceptada consiste en el tratamiento sintomático con corticoides orales al inicio del cuadro. Es importante tranquilizar a la familia y explicar la naturaleza del proceso. La amigdalectomía no es un tratamiento de primera línea, y se reserva para casos de faringitis graves, fracaso terapéutico con el uso de corticoides, intervalos asintomáticos muy cortos, o hipertrofia amigdalina asociada.

El pronóstico a largo plazo es excelente: la resolución espontánea sin secuelas es la norma. Los episodios se repiten durante 4 o 5 años, haciéndose cada vez más infrecuentes hasta desaparecer<sup>1,4-6</sup>. Raramente se producen pasados los 10 años de edad<sup>14</sup>.

## Conclusiones

El síndrome PFAPA es uno de los diagnósticos diferenciales de fiebre recurrente y amigdalitis de repetición. El diagnóstico correcto y precoz tranquiliza a la familia, evita la realización de pruebas complementarias complejas e innecesarias y permite iniciar el tratamiento adecuado. Precisa un alto índice de sospecha, aunque no estén presentes todos los criterios diagnósticos. Es importante continuar investigando su posible base genética y las estrategias terapéuticas para su resolución.

## Bibliografía

1. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JI, et al; Sociedad de Infectología Pediátrica; Sociedad de Reumatología Pediátrica. Consensus Document on the differential diagnosis and therapeutic approach to recurrent fever by the Paediatric Infectology Society and the Paediatric Rheumatology Society. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(3): 194.e1-16 [Epub 2010 Dec 18].
2. Marshall GS, Edward KM, Butter J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever. Pharyngitis and aphtous stomatitis. *J Pediatr*. 1987; 110: 43-46.
3. Marshall GS, Edgard KM. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8: 658-659.
4. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010; 99: 178-184 [Epub 2009 Nov 4].
5. Wurster VM, Carlucci JG, Feder HM Jr, Edwards KM. long-term follow-up of children with periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011 [Epub ahead of print].
6. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999; 135: 15-21.
7. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 2006; 91: 981-984 [Epub 2006 Apr 4].
8. Rocco R. Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis: PFAPA syndrome in Argentina. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74: 161-167 [Epub 2011 Feb 16].
9. Padeh S, Breznlak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome, clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999; 135: 98-101.
10. Hernández-Bou S, Giner M, Plaza AM, Sierra JI, Martín Mateos MA. PFAPA syndrome: with regard to a case. *Allergol Immunopathol*. 2003; 31: 236-239.

11. 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: 358-360.
12. Cavuoto M, Bonagura VR. Adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100: 170.
13. Colotto M, Maranghi M, Durante C, Rossetti M, Renzi A, Anatra MG. PFAPA syndrome in a young adult with a history of tonsillectomy. *Intern Med.* 2011; 50: 223-225 [Epub 2011 Feb 1].
14. Sampaio I, Rodrigo M, Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 254-255.
15. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S, Allende LM, Cuesta Rubio MT, López González MF, et al. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *Eur J Pediatr.* 2011 [Epub ahead of print].
16. Valenzuela PM, Majerson D, Tapia JL, Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in siblings. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 1.235-1.237.
17. Adachi M, Watanabe A, Nishiyama A, Oyazato Y, Kamioka I, Murase M, et al. Familial cases of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome. *J Pediatr.* 2011; 158: 155-159 [Epub 2010 Nov 11].
18. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 2009; 124: 721-728.
19. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo MA, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoimmflamatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum.* 2008; 5(6): 1.823-1.832.
20. Frye RE. Recurrent aseptic encephalitis in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25: 463-465.
21. De Cunto C, Britos M, Eymann A, Deltetto N, Liberatore D. Periodic fever: a description of twelve patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA). *Arch Argent Pediatr.* 2010; 108: 445-448.
22. Lierl M. Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy.* 2007; 62: 1.349-1.358.
23. Lawton AR. Periodic fever with aphtous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). En: Rose BD, ed. *Wallthman, MA: UpToDate, 2010.* Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
24. Peridis S, Pilgrim G, Koudoumnakis E, Athanasopoulos I, Houlakis M, Parpounas K. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010 [Epub ahead of print].
25. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Datab Syst Rev.* 2010; 9: CD008669 [DOI:10.1002/14651858.CD008669].

TABLA 1

Criterios diagnósticos de neurocisticercosis		
	Caso 1	Caso 2
<i>Antecedentes personales y familiares</i>		
• Consanguinidad	Primas en tercer grado	Primas en tercer grado
• Edad de inicio	3 años y 4 meses	5 años y 5 meses
• Antecedentes familiares	Amigdalitis de repetición	Amigdalitis de repetición
• Crecimiento y desarrollo	Normales	Normales
<i>Pródromos</i>	Disminución del apetito	«Secuencia prodrómica» de ojerías → palidez → cansancio → alteración del sueño
<i>Características clínicas de los episodios:</i>		
• Número de episodios	19	14
• Fiebre alta ( $\geq 38,5$ °C)	19/19	13/14
• Periodicidad de la fiebre	25-30 días	15-17 días
• Duración de la fiebre	4-5 días	2-4 días
• Faringitis, amigdalitis	19/19	14/14
• Estomatitis aftosa	5/19	0/13
• Adenitis cervical	3/19	0/13
• Cefalea	2/19	3/13
• Molestias abdominales	3/19	0/14
• Dolor muscular o articular	1/19	0/14
• Exantema	0/19	0/14
<i>Datos de laboratorio:</i>		
• Leucocitos	15,98 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	11,98 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
• Neutrófilos	13,2 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	9,7 x 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
• Reactantes de fase aguda (PCR, VSG)	PCR 9,15 mg/dL VSG 1. <sup>a</sup> hora 34 mm	PCR 18,53 mg/dL VSG 1. <sup>a</sup> hora 40 mm
• Procalcitonina	1 ng/mL	0,61 ng/mL
• Inmunoglobulinas	Normal	IgD 15 mg/dL (normal <13 mg/dL)
• Cultivo faríngeo	Negativo	Negativo
• Hemocultivo	----	Negativo
<i>Tratamiento:</i>		
• Antibióticos	7/19, sin respuesta	1/13, sin respuesta
• Prednisolona oral	6/19 (resolución rápida y completa del episodio)	6/14 (resolución rápida y completa del episodio)
• Amigdalectomía	No	No
<i>Evolución:</i>		
• Edad del último episodio	5 años y 3 meses	5 años y 10 meses
• Estado actual	Disminución de la frecuencia y la intensidad de los episodios	Disminución de la frecuencia de los episodios

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VSG: velocidad de sedimentación globular.

**TABLA 2**

**Diagnóstico diferencial del síndrome PFAPA**

- Infecciones virales de repetición
- Neutropenia cíclica
- Fiebre mediterránea familiar (FMF)
- Déficit de mevalonato quinasa (MKD)
- Síndrome hiper-IgD
- TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral)
- Síndrome autoinflamatorio inducido por frío (FCAS)
- Síndrome de Muckle Wel (MWS)
- Enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (NOMID)
- Artritis idiopática juvenil
- Enfermedad de Crohn

**TABLA 3**

**Criterios diagnósticos de síndrome PFAPA, según Thomas et al.<sup>6</sup>**

1. Fiebre periódica a intervalos regulares en niños de corta edad (<5 años)
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección respiratoria con uno o más de los siguientes signos clínicos:
  - a. Aftas orales
  - b. Linfadenopatías cervicales
  - c. Faringitis
3. Exclusión de neutropenia cíclica
4. Intervalos completamente asintomáticos entre episodios
5. Normal crecimiento y desarrollo