

# Síndrome PFAPA

The PFAPA syndrome.

## RESUMEN

El síndrome PFAPA es una entidad clínica benigna, de etiología desconocida. Se caracteriza por presentar fiebre periódica, aftas, faringitis y adenopatías. Es más frecuente en varones, cursa con episodios febriles recurrentes que tienen una duración entre 3 y 6 días. Durante los periodos asintomáticos los pacientes tienen un estado general normal, manteniendo un crecimiento y desarrollo adecuado. La corticoterapia es el tratamiento médico de elección. La cimetidina, así como el tratamiento quirúrgico, se encuentra en estudio. Presentamos el caso de una paciente de 6 años diagnosticada de síndrome de PFAPA con adecuada respuesta a tratamiento médico.

## PALABRAS CLAVE:

Síndrome PFAPA.

## SUMMARY

The PFAPA syndrome is a benign pathology, of unknown etiology. This disease is characterized by the association of periodic fever, aphthas, pharyngitis and adenopathies. Male gender is the most affected population, attends with regular recurrent episodes of fever lasting between 3 and 6 days. During healthy periods, patients have a normal growth. The corticotherapy is the most accepted medical treatment. Cimetidine and quirsurgical treatment are in study. We present the case of a 6-year-old girl with the diagnosis of PFAPA with an adequate response with medical treatment.

## KEY WORDS:

Periodic Fever, Aphthas, Pharyngitis and cervical Adenopathies.

## Introducción

En 1987 Marshall et al.<sup>1</sup> describieron por primera vez un síndrome denominado PFAPA proveniente del acrónimo de Periodic Fever, Aphthas, Pharyngitis y cervical Adenopathies; estableciendo así, los criterios diagnósticos de esta entidad. Este síndrome está caracterizado por presentarse en la edad pediátrica, siendo uno de los diagnósticos diferenciales de los síndromes con fiebre periódica en la infancia. Los criterios diagnósticos incluyen: inicio de la enfermedad antes de los 5 años, episodios de fiebre recurrentes asociados con faringitis, aftas bucales y adenopatías cervicales. Las determinaciones biológicas sugieren la existencia de un proceso inflamatorio inespecífico (leucocitosis o elevación de la velocidad de sedimentación globular). Cada episodio de fiebre elevada cursa entre 3 y 6 días y remite independientemente del uso de antitérmicos y antibióticos. Durante los periodos asintomáticos, que suelen durar entre 3 y 6 semanas, los pacientes evolucionan normalmente (Tabla I)<sup>1,2,3,4</sup>.

El diagnóstico es clínico y se deben excluir otras enfermedades caracterizadas por fiebre periódica<sup>5</sup>.

Tabla I Criterios usados para el diagnóstico de PFAPA

- I. Fiebre periódica de comienzo habitual antes de los 5 años.
- II. Síntomas y signos acompañantes, pero sin infección de la vía aérea superior, con al menos 1 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. Intervalo asintomático entre los episodios, mismo que deben resolverse por completo.
- V. Crecimiento y desarrollo normales.
- VI. Seguimiento mínimo de 3 a 6 meses.

PFAPA: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis.

A pesar de que la etiología exacta del síndrome PFAPA es desconocida se baraja la hipótesis de la existencia de un proceso llamado "kinecton", propuesto por Long<sup>6</sup>, que consiste en una respuesta inmune aberrante frente a un proceso infeccioso asociado. La elevación moderada de citoquinas proinflamatorias durante y entre los episodios febriles<sup>7</sup> y la capacidad de los esteroides para resolver estos procesos, sugieren la hipótesis de una respuesta inmune aberrante.

## Caso Clínico

Presentamos el caso de una niña de 6 años, sin antecedentes familiares de interés. Con antecedentes personales de anemia ferropénica y apendicectomía.

Fue ingresada en una ocasión por presentar fiebre de origen desconocido a los 3 años.

Presenta, desde los dos años de edad, episodios de fiebre elevada (39-40 oC) cada 20 a 28 días, acompañados de procesos de amigdalitis y aftas, sin presentar infección de tracto respiratorio. En los periodos entre los episodios febriles, la niña se encuentra asintomática y con un adecuado crecimiento y desarrollo para su edad.

Durante sus episodios de fiebre presenta leucocitosis y elevación de PCR, siendo el resto de la analítica normal. Ha sido tratada con antiinflamatorios y antibióticos sin obtener respuesta. Se decide iniciar tratamiento con corticoides orales sospechando la existencia de un síndrome PFAPA, resolviéndose el episodio febril en las primeras 24 horas.

En los últimos 3 meses ha presentado tres episodios que han evolucionado de manera similar. En el momento actual se encuentra en tratamiento con cimetidina. No ha requerido amigdalectomía, pues su evolución ha sido favorable con tratamiento médico.

## Discusión

El síndrome PFAPA es una entidad clínica esporádica y benigna que afecta más a varones. La edad promedio del inicio de los episodios febriles está en torno a los 2.5 años, y el intervalo desde el inicio de los episodios febriles hasta el diagnóstico es prolongado<sup>8</sup>. Su etiología continúa siendo desconocida, proponiéndose procesos infecciosos e inmunológicos como origen.

El diagnóstico diferencial del síndrome PFAPA incluye varios síndromes que cursan con fiebre recurrente, tales como la enfermedad de Behçet, neutropenia cíclica, artritis idiopática juvenil, la fiebre mediterránea familiar y el síndrome de hipergamaglobulinemia D.

La enfermedad de Behçet se manifiesta con úlceras aftosas dolorosas de varios tamaños (de 1 a 3 cm) en la cavidad oral, asociado con lesiones genitales ulceradas, iridociclitis y sinovitis. También incluye eritema nodoso, tromboflebitis y meningoencefalitis. La fiebre usualmente dura más de una semana.

La neutropenia cíclica generalmente se inicia en el primer año de vida y está caracterizada por una reducción de los neutrófilos cada 3 semanas, dolor abdominal y diarrea. Los episodios de fiebre se acompañan de infecciones que se presentan, a menudo, una importante monocitosis. En el PFAPA los episodios de fiebre tienen una frecuencia regular y no se advierte neutropenia.

La artritis idiopática juvenil se presenta con artritis, fiebre, hepato-esplenomegalia y adenopatías en múltiples localizaciones. La fiebre dura varias semanas o meses.

La fiebre mediterránea familiar presenta fiebre periódica; pero los síntomas de peritonitis, artritis o artralgia, eritema y amiloidosis no se encuentran en los pacientes con síndrome PFAPA.

La hipergamaglobulinemia D cursa con linfadenopatía, fiebre alta, pero no periódica. Se incluyen síntomas como diarrea, artritis y lesiones maculares o papulares distintas de úlceras aftosas. Afectando a grupos familiares y, a mujeres y hombres por igual<sup>9</sup>.

Se ha descrito que el tratamiento médico con corticoides presenta un efecto inmediato en la resolución de los síntomas: una dosis de prednisona o fosfato sódico de prednisolona (1-2 mg/kg) resuelve el episodio febril dentro de las 12 a 24 horas, si bien este tratamiento no previene futuros episodios<sup>10</sup>.

Feder HM presenta un trabajo con el uso de la cimetidina con buenos resultados<sup>11</sup>.

La efectividad del tratamiento quirúrgico mediante adeno-amigdalectomía se encuentra aún en debate y solo unos pocos artículos han sido publicados. Se sugiere que se debe realizar un tratamiento quirúrgico sólo a niños con manifestaciones clínicas severas que no responden a tratamiento con corticoides o niños donde la frecuencia de los episodios febriles no varía a pesar del tratamiento<sup>12</sup>, por lo que la decisión se debe basar en la calidad de vida de los pacientes y de sus familias<sup>13</sup>.

## Conclusiones

El síndrome de PFAPA es una entidad clínica benigna, cuyo su diagnóstico suele demorarse por su rareza. El tratamiento médico más aceptado es de corticoterapia. Tanto el uso de la cimetidina como las indicaciones de intervención quirúrgica se encuentran aún en debate.

## Bibliografía

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis, *J Pediatr* 1987, 110:43
2. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 199;135:15-21.
3. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:577-609.
4. Tasher D, Somekh E, Dalal I: PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Chil*. 2006;91:981-4
5. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8(9):658-659.
6. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) what is it? *J Pediatr*. 1999;135 (1):1-5.
7. Stojanov S, Hoffman F, Kery A, et al. Cytokine profile in PFAPA suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Newt*. 2006;17(2):90-97.
8. Rocco R. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis: Síndrome PFAPA en Argentina. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(3):161-167.
9. Van der Meer JW, Vossen JM, Radi J, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984;1(8386):1087-1090.
10. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005;5(2):577-609,vii.
11. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous, stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11 (4):318-321.
12. Lorenzo Pignataro et al. Outcome of Tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135(6):548-553.
13. Greg Licameli, Jessica Jeffrey, Dwight Jones, Margaret Kenna. Effect of Adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134(2):136-140.

## Correspondencia

Dra. Pamela Benítez Alonso  
Santa Teresita, 5 - 1º D  
50017 Zaragoza