

Síndrome de fiebre periódica, faringitis, aftas y adenitis cervical

Mario Castro H.¹, Marcela Paz Arredondo A.², Eduardo Talesnik G.³

Resumen

Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatía cervical (Síndrome PFAPA) es una entidad crónica y esporádica caracterizada por episodios periódicos de fiebre elevada de duración entre 3 a 6 días y recurrencia cada 3 a 8 semanas, acompañada por estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervicales. Los pacientes son sanos entre los episodios. Reportamos 2 pacientes con los síntomas habituales del síndrome. La edad de comienzo de su enfermedad fue antes del año de vida y fueron tratados previamente a su diagnóstico con variados esquemas antimicrobianos sin respuesta clínica favorable. Posteriormente al diagnóstico de síndrome PFAPA, un paciente fue tratado con prednisona y evolucionó con rápida resolución de fiebre y el segundo ha recibido paracetamol e ibuprofeno con lenta mejoría de su sintomatología. Ambos niños evolucionaron asintomáticos entre los episodios febriles y con desarrollo normal. El conocimiento de este síndrome podría ayudar a un diagnóstico precoz y a un manejo adecuado de las alternativas terapéuticas.

(**Palabras clave:** fiebre periódica en niños, síndrome PFAPA).

Rev Chil Pediatr 74 (3); 294-298, 2003

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA)

PFAPA is a chronic sporadic syndrome characterised by periodic episodes of high fever lasting 3 to 6 days and recurring every 3 to 8 weeks, accompanied usually by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. The patients are healthy between episodes. We report 2 cases, one child of 1 year 8 months and the other of 6 years with the usual symptoms of PFAPA. The clinical onset was at 8 months and 1 year respectively, both received several courses of antibiotics without a clinical response before the diagnosis of PFAPA was made. After diagnosis 1 patient was treated with prednisone with a rapid resolution of the fever, the other with paracetamol and ibuprofen with slow resolution of the symptoms. Both patients remained asymptomatic between episodes. Increased awareness of the clinical syndrome would result in its earlier diagnosis and adequate treatment.

(**Key words:** periodic fever in children, PFAPA syndrome).

Rev Chil Pediatr 74 (3); 294-298, 2003

1. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Talca.

2. Becada de Otorrinolaringología. Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

3. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

En 1987, Marshall y colaboradores describieron un síndrome crónico caracterizado por episodios periódicos de fiebre alta ($> 39^{\circ}\text{C}$) de duración entre 3 a 6 días, con recurrencia cada 3 a 8 semanas, acompañado de estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales, en 12 niños¹. Los mismos autores, en 1989, acuñaron en idioma inglés el acrónimo PFAPA para describir el síndrome: "*Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis cervical*"², y en 1999 comunicaron el seguimiento de 94 enfermos con esta patología y propusieron criterios de diagnóstico para este síndrome³, de etiología desconocida y de pronóstico favorable.

Desde 1989, se han descrito numerosas series de esta entidad tanto en el área de pediatría como de otorrinolaringología, pues un porcentaje de estos enfermos han sido amigdalectomizados⁴. El número de pacientes presentados en la literatura superan los 200, si bien las comunicaciones acerca de este cuadro son cada vez más frecuentes⁵. De acuerdo a nuestra información este síndrome no ha sido reportado previamente en Chile.

El objetivo de esta comunicación es describir los síntomas, el curso clínico y las alternativas terapéuticas de 2 pacientes con síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales (síndrome PFAPA).

CASO N° 1

Paciente de sexo masculino, de 20 meses de edad, antecedentes de embarazo normal, parto eutócico. Peso de nacimiento 3,4 kg, talla de nacimiento 51 cm. Sin patología perinatal, lactancia materna por 8 meses, inmunizaciones completas, incluyendo 3 dosis de Prevenar. Desarrollo pondoestatural y psicosocial normales, sin enfermedades intercurrentes.

Desde los 8 meses de edad presenta cuadros de fiebre recurrente, de comienzo agudo, con alzas térmicas sobre 39°C , frecuencia aproximada cada 30 días, de 3 a 5 días de duración, acompañado de faringitis, adenopatías cervicales y en tres ocasiones lesiones orales de estomatitis (12 episodios descritos). Recibió varios cursos de tratamiento antimicrobiano, los que no modifica-

ron los cuadros febriles. Se realizaron exámenes en 4 de los episodios febriles: hemograma, VHS, proteína C reactiva y orina completa que resultaron normales, y urocultivos seriados, cultivos faríngeos y test faríngeos para *Streptococcus beta hemolítico grupo A*, con resultados negativos. Durante y entre los episodios febriles se practicaron radiografías de tórax, radiografía y TAC de cavidades perinasales y pielografía de eliminación, que resultaron normales.

A los 15 meses de edad se descartó inmunodeficiencia primaria; el hemograma, VHS, proteína C reactiva, IgG, IgA, IgM fueron normales. Se planteó el diagnóstico de síndrome PFAPA y, posteriormente ha presentado en 4 oportunidades nuevos episodios de fiebre de características semejantes a las descritas previamente. El uso precoz de prednisona en una dosis única de 2 mg/kg ha conseguido que la fiebre y los síntomas desaparezcan a las 3 a 4 horas de administrado el fármaco, sin utilizar antimicrobianos. El desarrollo pondoestatural y psicosocial son normales para la edad.

CASO N° 2

Paciente de sexo femenino de 6 años, con antecedentes de embarazo y parto normales, peso de nacimiento 2 950 g, talla 48 cm, inmunizaciones completas. La madre presentó aftas recurrentes hasta la edad de 20 años. A partir del año de vida aparecen episodios de fiebre recurrente, con alzas térmicas hasta 39°C , duración entre 4 a 5 días, de presentación regular cada 2 a 3 semanas, asociado con faringitis, adenopatías cervicales, cefalea y en algunas de estas crisis, aftas bucales. Recibió varios cursos de tratamiento antimicrobiano previo al diagnóstico de síndrome PFAPA que no modificó la evolución de los episodios febriles, sin demostrarse etiología bacteriana. Ha tenido buena respuesta de la fiebre al uso de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos. En el último período ha presentado rinitis alérgica iniciándose tratamiento. El peso, talla, desarrollo psicomotor y escolaridad son normales.

Exámenes de laboratorio: hemograma, VHS, PCR, perfil bioquímico, orina completa, radiografía tórax, IgG, IgA, IgM, IgD normales. Cultivo faríngeo y urocultivo negativo. Evaluación otorrinolaringológica normal.

entre episodios. Una ecografía cervical durante un cuadro febril demostró adenopatías cervicales bilaterales, alcanzando un máximo de 15 mm en su eje mayor, con estructura interna conservada.

DISCUSIÓN

Los casos presentados son característicos del síndrome PFAPA (tabla 1), correspondiendo las manifestaciones clínicas más relevantes a episodios recurrentes de fiebre alta de inicio brusco, sobre 39,5° C, con una duración del ataque febril de 4,8 días (4,5-5,1 días) y con resistencia a los antitérmicos habituales. Los intervalos entre las crisis de fiebre van desde las 3 a las 8 semanas. La signología anexa comprende 75% de faringitis, 80% de linfadenopatía cervical, 65% a 70% de estomatitis aftosa, hechos presentes en nuestros dos pacientes. Adicionalmente se ha comunicado malestar general, cefalea, artralgias, dolor abdominal, vómitos y hepatomegalia^{1,3,6}, sin encontrarse evidencias de enfermedad infecciosa y los cultivos faríngeos, hemocultivos y serología a *Streptococcus beta hemolítico grupo A* y otros virus es negativa. La respuesta a cursos repetidos de terapia antimicrobiana, habitualmente administrados previo al diagnóstico de este síndrome, es nula. En los períodos entre las crisis los paciente permanecen asintomáticos, en buen estado de salud y su condición nutricional es normal^{1-3,5}.

Hay leve predominio del sexo masculino, pero no de factores étnicos, geográficos ni estacionales. La edad de aparición va desde los 3 meses hasta los 8 años, sin embargo, se han descrito casos de inicio hasta

los 25 años. Padeh reporta edad de inicio de $4,2 \pm 2,7$ años⁶, en tanto que en la serie de Thomas fue de 2,8 años ($2,4 \pm 3,3$ años)³. En nuestros 2 casos presentados la enfermedad tuvo un inicio precoz, a los 8 meses y al año de vida.

La duración del síndrome tiene una variación de 1 a 10 años. Thomas reporta una media en la duración de la enfermedad de 4,5 años previa a la resolución de los síntomas en el seguimiento de 83 pacientes por un promedio de 3,3 años (< 1 año a 9,4 años). Treinta y cuatro de los ochenta y tres enfermos llevaban más de 1 año sin nuevos cuadros febriles³.

El laboratorio muestra leucocitosis moderada, 11 000 a 13 000 leucocitos/mm³, con neutrofilia discreta (3 900 a 5 900 neutrófilos/mm³), recuento de plaquetas normales y VHS levemente elevada (media 41 mm/hora) durante los episodios febriles. La proteína C reactiva y el fibrinógeno se elevan en forma discreta. La cuantificación de inmunoglobulinas séricas IgG, IgA e IgM y de los factores de complemento son normales. Tanto el factor reumatoideo como los anticuerpos antinucleares son negativos³. Se han reportado discrepancias en relación a los títulos de IgD sérica en el período entre las crisis, Padeh comunicó IgD elevada (> 100 U/ml) en 12 de 18 pacientes (66%) de Medio Oriente⁶, en tanto que Thomas encontró valores normales en 15 enfermos estudiados en USA³. En nuestro segundo caso presentado, la IgD sérica resultó normal.

Existe escasa información acerca de los hallazgos en la ecografía cervical durante los episodios febriles. Cabe destacar que en el caso N° 2 este examen demostró adenopatías cervicales bilaterales con estructura interna conservada.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico propuestos para síndrome PFAPA

-
1. Fiebre regular recurrente de inicio temprano (< 5 años)
 2. Síntomas constitucionales en la ausencia de infección respiratoria alta con al menos uno de los siguientes síntomas clínicos:
 - Estomatitis aftosa
 - Linfadenitis cervical
 - Faringitis
 3. Exclusión de neutropenia cíclica y otros síndromes de fiebre recurrente y periódica
 4. Intervalos completamente asintomático entre los episodios febriles
 5. Crecimiento y desarrollo normal
-

El diagnóstico diferencial del Síndrome PFAPA incluye todas aquellas causas que producen fiebre recurrente o prolongada como la artritis reumatoidea juvenil de inicio sistémico, Síndrome de Behçet, infección por virus de Epstein Barr, infección por *Borrelia spp*, inmunodeficiencias primarias y secundarias. También las fiebres periódicas hereditarias en las que se incluyen Fiebre Familiar Mediterránea, Neutropenia cíclica, Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D, Síndrome de fiebre periódica asociado a receptor de factor de necrosis tumoral, Urticaria familiar por frío y Síndrome de Muckle-Wells. En la tabla 2 se observan las características del Síndrome PFAPA comparados con otros síndromes de fiebre recurrente y periódica⁶⁻¹³.

Las alternativas terapéuticas propuestas son variadas. El tratamiento antitérmico se realiza con paracetamol y antiinflamatorios no esteroidales a dosis habituales, con escasa respuesta. La medida terapéutica más eficaz es la corticoterapia ya que una dosis

única de prednisona de 1-2 mg/kg al inicio de la crisis tiene un efecto espectacular: el episodio es abortado y tanto la fiebre como las manifestaciones generales caen en 2-4 horas y los signos de faringitis y estomatitis desaparecen en 48 horas^{3,6}. Es tan evidente el efecto de los esteroides que se ha utilizado como prueba de diagnóstico y Padeh lo recomienda como el tratamiento de elección⁶, sin embargo, se ha descrito aumento en la frecuencia de cuadros febriles después del uso de esteroides^{3,6}.

También se ha preconizando el uso de cimetidina, pues es capaz de inducir remisión en un porcentaje variable de estos pacientes. Esto ha sido reportado en algunos casos aislados y en la serie de Thomas, 8 de 28 enfermos (28,5%) en que se usó este tratamiento, cesaron de tener fiebre³. El mecanismo de acción es desconocido y se ha atribuido a su efecto inmunoregulator sobre los linfocitos T supresores^{14,15}.

Un porcentaje de los pacientes presentados en las distintas series ha sido amigda-

Tabla 2. Características de síndrome PFAPA y otros síndromes de fiebre periódica y fiebre recurrente en niños

	Síndrome PFAPA	Neutropenia cíclica	Síndrome hiper IgD	Fiebre mediterránea familiar	ARJ Sistémica
Herencia	—	Autosómica dominante	Autosómica Recesiva	Autosómica Recesiva	—
Etnia			Holanda	Mediterráneo	
Geografía					
Inicio < 5 años	Común	Común	Común	Infrecuente	Común
Intervalo episodios	3-8 semanas	3-5 semanas	4-6 semanas	No periódica	Fiebre Cotidiana
Duración fiebre	4-5 días	Variable	4-6 días	2 días	> 15 días
Síntomas asociados	Estomatitis Aftosa Faringitis, Adenitis Cervical	Estomatitis, Gingivitis, Adenitis	Dolor abdominal, Diarrea, Artralgia	Pleuritis dolorosa Peritonitis	Exantema Hepatomegalia Esplenomegalia Artritis Adenitis Poliartritis
Exámenes laboratorio	—	Neutrófilos < 500/mm ³	IgD > 100 UI/ml	Estudio Genético	
Complicaciones secuelas	—	Infecciones bacterianas	—	Amiloidosis	

lectomizado y se ha demostrado que esta cirugía podría ser curativa o disminuir las recurrencias^{3,4,16}. Galanakis reporta que en 15 de 40 pacientes (37,5%) amigdalectomizados por faringitis recurrente compatible con Síndrome PFAPA, remitió la enfermedad⁴, en tanto que en la serie de Thomas en 7 de 11 pacientes con diagnóstico de Síndrome PFAPA que fueron amigdalectomizados hubo remisión de la enfermedad y en otros 2 disminuyó la frecuencia de episodios febriles³.

El primero de los pacientes presentados ha sido tratado con esteroides, el segundo con paracetamol e ibuprofeno, ambos con buena respuesta clínica. En nuestros casos se considerará la amigdalectomía, si persisten con episodios febriles.

Este síndrome parece ser una de las causas más frecuentes de fiebre periódica. Se desconoce su etiología y no se ha logrado definir si corresponde a una enfermedad infecciosa o autoinmune. Los elementos claves para el diagnóstico son la regular periodicidad de los episodios de fiebre elevada que se mantiene por algunos días y a pesar de su curso prolongado, los pacientes, entre los cuadros febriles, se aprecian sanos y con un desarrollo normal, tal como ha sucedido con nuestros 2 enfermos^{17,18}.

REFERENCIAS

- 1.- Marshall GS, Edwards KM, Butler J, et al: Syndrome of periodic fever, pharyngitis y aphthous stomatitis. J Pediatr 1987; 110: 43-6.
- 2.- Marshall GS, Edwards KM: PFAPA syndrome (letter) Ped Infect Dis J 1989; 8: 658-9.
- 3.- Thomas KT, Feder HM, Lawton AL, Edwards KM: Periodic fever syndrome in Children. J Pediatr 1999; 135: 15-21.
- 4.- Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, et al: PFAPA Syndrome in children evaluated for tonsillectomy. Arch Dis Child 2002; 86: 434-5.
- 5.- Vilanova JM: La syndrome PFAPA. Pediatría Catalana 2002; 62: 47-8.
- 6.- Padeh S, Breziak N, Zemer D, et al: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. J Pediatr 1999; 135: 98-101.
- 7.- Jhon ChC, Gilsdorf JE: Recurrent fever in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 1071-80.
- 8.- Drenth JPH, Van de Meer JWM: Hereditary Periodic Fever. N Engl J Med 2001; 345: 1748-57.
- 9.- Scholl PR: Periodic fever syndromes. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 563-6.
- 10.- Drenth JPH, Haagshma JCh, Van de Meer JWM and The International Hyper IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. Medicine 1994; 73: 133-44.
- 11.- Ozen S: New interest in an old disease: Familial Mediterranean fever. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 754-49.
- 12.- Dale D, Hammond W: Cyclic neutropenia: a clinical review. Blood Rev 1988; 178-85.
- 13.- Hoffman HM, Wanderer MD, Broide DH: Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 615-20.
- 14.- Feder HM, Bialecki C: Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 186-7.
- 15.- Feder HM: Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 318-21.
- 16.- Abramson JS, Givner LB, Thompson JN: Possible role of tonsillectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever and tonsillopharyngitis. Ped Infect Dis J 1989; 8: 119-20.
- 17.- Feder HM: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis: a clinical review of a new syndrome. Curr Opin Pediatr 2000; 12: 253-6.
- 18.- 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.