

Síndrome de PFAPA. Presentación de caso

Octavio Rodríguez Wyler López,* Alberto Betech Rophie,*
Luisa Guadalupe Pineda Bahena,* Olivia Eloísa Ortiz Ramírez*

RESUMEN

Se reporta un caso representativo de fiebre periódica. El síndrome PFAPA es una entidad caracterizada por fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis. Forma parte de los síndromes autoinflamatorios cuya etiopatogenia se desconoce. Es la causa de fiebres periódicas más frecuente de la infancia. Se presenta entre los dos y los cinco años de edad y predomina en pacientes de sexo masculino. La fiebre puede durar de tres a seis días y la recurrencia observada oscila entre dos y seis semanas. Asociadas con la fiebre aparecen gingivostomatitis aftosa en la región del vestíbulo de la boca, amigdalitis no exudativa y adenitis que remiten al desaparecer la fiebre. Los reactantes de fase aguda se elevan y predomina leucocitosis con neutrofilia. Debe considerarse un diagnóstico de exclusión. Se autolimita al llegar a la pubertad. El tratamiento que ha demostrado ser efectivo en el control de la fiebre es el empleo de esteroides por vía oral; en algunos casos debe considerarse la adenoamigdalectomía.

Palabras clave: Fiebre periódica, estomatitis aftosa, síndrome autoinflamatorio.

Nivel de evidencia: IV

PFAPA syndrome. Case report

ABSTRACT

We report a representative case of periodic fever. PFAPA syndrome is an entity consisting of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. It is an autoinflammatory disease whose etiology is unknown. It is the most common cause of periodic fever in childhood. It presents between two and five years of age and is more common in males. Fever episodes may last three to six days, with an interval of recurrence between two and eight weeks. The syndrome includes aphthous stomatitis seen in the vestibule of the mouth, non-exudative pharyngitis and anterior adenitis which disappear with the remission of the fever. Acute phase reactants are elevated and leukocytosis may occur with neutrophilia. PFAPA is an exclusion diagnosis and it is a self-limited condition. Effective treatments for PFAPA syndrome are oral steroids; in some cases, we should consider adenotonsillectomy.

Key words: Periodic fever, aphthous stomatitis, autoinflammatory syndrome.

Level of evidence: IV

INTRODUCCIÓN

El síndrome PFAPA (por sus siglas en inglés: *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*) está incluido dentro de los síndromes autoinflamato-

rios y se estudia dentro de las fiebres periódicas por su forma de presentación.¹ Es la causa más común de fiebre periódica en la infancia.²

Este síndrome fue descrito por Marshall en el año de 1987. Habitualmente se presenta entre los dos y los cinco años de edad y predomina en el sexo masculino.

Los episodios recurrentes desaparecen espontáneamente en la adolescencia. No obstante, se han reportado casos de PFAPA en pacientes de mayor edad, e inclusive, adultos.³

Está caracterizado por fiebre alta de inicio abrupto, precedida por escalofrío; ocurre en picos con una duración de entre tres y seis días. Algunos pueden presentar pródromos de la crisis con ataque al estado general, irritabilidad y fatiga. A pesar de tener fiebre elevada, no se observa estado tóxico y no se asocia con mialgias o artralgias. La gingivostomatitis aftosa abarca el vestíbulo de la boca y es autoli-

* Médico Pediatra. Grupo Pediátrico de Santa Fe. Centro Médico ABC Santa Fe.

Recibido para publicación: 02/09/2016. Aceptado: 07/11/2016.

Correspondencia: Octavio Rodríguez Wyler López
Consultorio 1 A Pediatría,
Centro Médico ABC Santa Fe.
Carlos Graef Fernández Núm. 154,
Cuajimalpa, 05300, Ciudad de México, México.
Tel: 1664-7201
E-mail: ocwyler@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

mitada. Existe faringitis que puede confundirse con cuadros de faringo-amigdalitis bacteriana; la adenitis es primordialmente cervical y desaparece tras el episodio febril.

Algunos estudios reportan síntomas asociados como cefalea, diarrea, artralgias, *rash*, escalofrío y dolor abdominal. Los episodios febriles se presentan a intervalos regulares cada dos a seis semanas. En los intervalos entre los episodios, los individuos cursan asintomáticos y muestran un crecimiento y desarrollo normales.

Los reactantes de fase aguda se elevan y en el hemograma predomina neutrofilia.

Hasta el momento, su etiología se desconoce y no se ha establecido un patrón hereditario, aunque se han reportado casos de PFAPA con historia familiar.⁴

El síndrome PFAPA es un diagnóstico de exclusión. Se debe considerar a procesos infecciosos virales y bacterianos como la primera posibilidad ante un episodio febril. El seguimiento y vigilancia clínica del infante que manifiesta periodicidad en cuadros de fiebre alta y la aparición de otros signos característicos deben alertar a un síndrome de fiebres periódicas.⁵

Algunos de los diagnósticos diferenciales que deben considerarse son fiebres periódicas monogénicas, tales como la fiebre del Mediterráneo, el síndrome de hipergammaglobulina D y síndromes de TRAPS y CAPS.⁶

Tratamiento

Considerando que la etiología del síndrome de PFAPA es desconocida, el tratamiento es fundamentalmente sintomático. El empleo de corticosteroides orales ha sido satisfactorio para el tratamiento de las crisis febriles. Una o dos dosis de prednisona de 1 a 2 mg/kg (o su equivalente) por vía oral han demostrado disminuir de forma abrupta la crisis febril.⁷

Se ha probado la colchicina a dosis de 0.5 a 1 mg/día como profilaxis, logrando prolongar las crisis, pero sin remisión completa de ellas. A pesar de que los mecanismos involucrados en el desarrollo del síndrome de PFAPA son desconocidos, hay evidencia de que la adenoamigdalectomía reduce y, en algunos reportes, elimina la recurrencia de los episodios febriles.⁸ Una posible explicación es que las amígdalas y las adenoides pueden ser el sitio inicial del proceso autoinflamatorio de forma crónica a pesar de que reportes de histopatología no son concluyentes.⁹ La tasa de resolución de los episodios febriles, reuniendo 15 estudios diferentes, es superior al 80%.¹⁰

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 17 meses de edad con historia de fiebre recurrente y multitratada desde los 15 meses. Los episodios febriles se caracterizaban por elevación térmica súbita, cuantificada hasta 40 grados centígrados, ataque al estado general, hiporexia y, en ocasiones, sialorrea. La recurrencia observada fue de dos a cinco semanas. Previamente a su visita con nuestro grupo, recibió antibióticos diversos en cada episodio febril, sin remisión de la fiebre, resistente a antipiréticos de uso habitual.

Desde su valoración clínica inicial se encontró con crecimiento y desarrollo acordes a su edad.

A la exploración física se observó palidez, hipertrofia de cornetes con rinorrea hialina, aftas difusas en la cavidad oral y amígdalas, las cuales estaban hipertróficas, sin exudados purulentos; además, adenopatías cervicales anteriores menores a un centímetro de diámetro.

Estudios de laboratorio iniciales: proteína C reactiva 73; velocidad de sedimentación globular 51; leucocitos 14,700; linfocitos 51%; pruebas de funcionamiento hepático en rangos normales. Se realizaron estudios inmunológicos: ANA, anti-DNA y complemento normales. Análisis de orina, urocultivo, coproparasitoscópicos, coprocultivo negativos y PPD negativo.

Tratamiento inicial: profilaxis con amoxicilina (40 mg/kg/día) + ácido clavulánico y esteroide nasal.

A los 10 días persistió con fiebre por 48 horas, sin ataque al estado general ni otros hallazgos clínicos.

Tuvo un nuevo episodio de fiebre de 39 °C 20 días después de la primera valoración. Clínicamente, no se observaron datos de toxicidad, síntomas respiratorios ni evidencia de hepato- o esplenomegalia; ausencia de adenopatías. Se ofrecieron dos días de metilprednisolona (2 mg/kg/día), con respuesta favorable. Evolucionó positivamente: la fiebre cedió; sin embargo, dos días después apareció gingivostomatitis y *rash* vesicular con base eritematosa en la región perianal, por lo que se decidió administrar aciclovir por cinco días, con lo que se observó una respuesta clínica favorable.

Se realizaron estudios de extensión, incluyendo ecocardiograma que reportó insuficiencia tricuspídea sin repercusión hemodinámica. El aspirado de médula ósea descartó infiltración leucémica con celularidad normal. La tomografía toracoabdominal reportó hepatoesplenomegalia y cardiomegalia a expensas de la aurícula derecha.

Persistió con fiebre recurrente cada cinco semanas de 40-41 °C, en algunas ocasiones acompañada de

rash cutáneo macular de predominio en extremidades. Los laboratorios de control mostraron presencia de leucocitosis y neutrofilia.

Tuvo excelente respuesta a la metilprednisolona: la fiebre cedió. Posteriormente, presentó recurrencia de los episodios febriles cada siete a 14 días, con estomatitis aftosa y, en una ocasión, amigdalitis exudativa con Strep test negativo; recibió dosis de metilprednisolona (2 mg/kg/dosis).

Ante la recurrencia de los episodios febriles se decidió realizar adenoamigdalectomía después de 14 meses de evolución y tratamientos. Tras el procedimiento quirúrgico hubo remisión completa de los episodios febriles.

DISCUSIÓN

El abordaje del paciente que se presenta con cuadros de fiebre periódica o recurrente requiere del conocimiento de patologías de etiología diversa. Debemos considerar procesos infecciosos agudos como la primera posibilidad de diagnóstico; ante la recurrencia, hay que iniciar un protocolo de estudio que incluya procesos infecciosos atípicos, trastornos inmunológicos y neoplásicos.

Los síndromes autoinflamatorios son un grupo de enfermedades que se caracterizan por episodios de fiebre e inflamación aguda con elevación de reactantes de fase aguda, así como interleucinas, y deben ser un diagnóstico de exclusión.¹¹ No hay datos sobre la prevalencia real de estos síndromes y probablemente haya un subdiagnóstico por el desconocimiento de su existencia. El caso que presentamos debuta a los 18 meses, con episodios febriles recurrentes variables (de dos a cinco semanas), fiebre máxima de 41 °C, asociados con faringitis, estomatitis aftosa (que ocasionalmente apareció tras la remisión del cuadro febril), erupción cutánea en algunos episodios (hallazgo que no es reportado en series de casos)¹ y con leucocitosis, neutrofilia y elevación de reactantes de fase aguda, los cuales remitieron en periodos afebriles.

CONCLUSIÓN

El síndrome de PFAPA es una condición relativamente frecuente en la población pediátrica; su etiología y patogenia aún se desconocen. No obstante la importancia de conocer su curso benigno y saber que no hay secuelas identificadas, se deben establecer las estrategias de tratamiento para el alivio oportuno de los síntomas y evitar la recurrencia. Debe considerarse la adenoamigdalectomía en caso de que el tratamiento médico falle o los síntomas afecten marcadamente la calidad de vida del menor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antón-Martín P, Ortiz-Movilla R, Álvarez-García A, Guillén-Martín S, Ruiz-Jiménez M, Ramos-Amador JT. Síndrome PFAPA: Estudio de 10 casos. *Med Clin (Barc)*. 2012; 138 (2): 64-68
2. Vigo G, Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev*. 2012; 12 (1): 52-55.
3. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008; 10 (5): 358-360.
4. Sampaio IC, Rodrigo MJ, Monteiro-Marques JG. Two siblings with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (3): 254-255.
5. Bakshi J, Wilkinson N. Periodic fevers and autoinflammatory conditions. *Pediatr Child Health*. 2014; 24 (6): 227-231.
6. Kastner DL. Hereditary periodic fever syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005: 74-81.
7. Tasher D, Somekh E, Dalai I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 2006; 91 (12): 981-984.
8. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, Mattila P, Luotonen J et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2007; 151 (3): 289-292.
9. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009; 155 (2): 250-253.
10. Garavello W, Pignataro L, Gaini L, Torretta S, Somigliana E, Gaini R. Tonsillectomy in children with periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr*. 2011; 159 (1): 138-142.
11. Vigo G, Zulian F. Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun Rev*. 2012; 12 (1): 52-55.