

## Fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis, y adenitis

**Periodical fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome)**

**Dr. Lázaro Arturo Vidal Tallet, Dra. Godetia Porto Álvarez, Dra. Lianetzi Claro Moya, Dr. Oscar Antonio Montell Hernández, Dra. Belkis Rodríguez Rodríguez, Dra. Lidia María Díaz Estévez**

Hospital Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.

---

### RESUMEN

Se presenta un caso de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis, y adenitis síndrome de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis, y adenitis, entidad aparentemente infrecuente de la cual no se recoge reporte en el país. La etiología no es todavía bien comprendida, se observa con mayor frecuencia entre los 2 y 5 años, aunque se han descrito casos en adultos. Se caracteriza por fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis, y adenitis de carácter periódica con una dramática respuesta al uso de esteroide en la mayoría de los casos. El caso que se presenta es un paciente de 5 años de edad, sexo masculino, con cuadros de fiebre periódica asociado a amigdalitis con exudado, adenitis y lesiones aftosas, con respuesta en la fase aguda a la prednisona y con respuesta al tratamiento de mantenimiento con cimetidina. En la actualidad lleva 11 meses en remisión.

**Palabras clave:** fiebre, estomatitis, faringitis, adenitis.

---

## ABSTRACT

We present a case of periodical fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome), entity that is apparently infrequent and its report in the country was not found. Its etiology is not still clearly understood. It appears with higher frequency in the ages between 2 and 5 years, though it has been described in adult population. It is characterized by periodical fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis of periodical character, with a dramatic answer to the use of steroids in most of the cases. The case that is presented is the one of a male patient aged 5 years with reiterative periodical fever associated to tonsillitis with exudate, adenitis and aphthous lesions, with answer, in the acute phase, to prednisone, and to cimetidine at the maintenance therapy. Nowadays, he is already 11 months in remission.

**Key words:** fever, stomatitis, pharyngitis, adenitis.

---

## INTRODUCCIÓN

La fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis, y adenitis (Síndrome PFAPA) fue descrita por primera vez en 1987 por los Drs. Gary Marshall y Alexander Lawton.<sup>1-4</sup> Esta es una afección benigna y autolimitada, aparentemente infrecuente que se observa entre las edades de 2 y 5 años, aunque se han reportado casos en edades más tempranas (11 meses), y raramente en adultos.<sup>5,6</sup> No existe particular predilección por etnias o grupo racial, existe un predominio de afectación en los varones y es raro que aparezcan casos en una misma familia. En la mayoría de los pacientes la afección cesa antes de los 10 años.<sup>5</sup>

La etiología aunque de causa desconocida se plantea la posibilidad de una desregulación de la respuesta inmune.<sup>7,9</sup>

El cuadro clínico se caracteriza por fiebre elevada (38.9 a 41.1°C) asociada a temblores, lesiones aftosa de la mucosa bucal, faringoamigdalitis con exudado y adenopatías cervicales, en algunas ocasiones se presenta coriza, artralgia, dolor abdominal y diarreas.<sup>1,5,6</sup>

La mayoría de los pacientes muestran una dramática respuesta a la prednisona a la dosis de 0,6 a 2mg/kg en dosis única. La cimetidina a la dosis de 20 a 40mg/kg/día es efectiva para prevenir la recurrencia en un tercio de los pacientes. Completa resolución ha sido reportada después de la amigdalectomía en algunos pacientes. En la actualidad se realizan estudio con la anakinra a 1mg/kg/día al inicio de los síntomas mostrando prometedores resultados.<sup>1</sup> Otros de los tratamientos propuestos es el uso de recombinante receptor antagonista de IL-1.<sup>7</sup> No se han detectado secuela a largo plazo.<sup>2</sup>

La importancia de este artículo radica en que una vez conocida esta entidad, y hecho el diagnóstico oportuno se evitaría el uso indiscriminado de antibiótico y mejoraría la calidad de vida de los pequeños pacientes. Esta entidad hasta el momento no ha sido reportada en Cuba.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de 5 años de edad que es ingresado en el hospital por episodios recurrentes de fiebre, faringoamigdalitis y adenopatías cervicales de aspecto inflamatorio.

Estos episodios comenzaron a los 4 y medio de edad con periodos de ataques de aproximadamente dos meses. Durante los episodios la temperatura llegaba alcanzar 39 y 39.5 °C, que duraban de 4 a 5 días con o sin antibiótico, asociado a faringoamigdalitis con exudado y adenopatías cervicales. En los últimos 6 meses ingresó en el hospital en tres ocasiones por presentar iguales manifestaciones clínicas. En la última ocasión se utilizó clindamicina a 40mg/kg/día durante siete días a pesar de no detectarse agente etiológico. Fue dado de alta con ausencia total de manifestaciones clínicas. No se recogen antecedentes patológicos personales ni familiares de interés. Desarrollo normal y estado nutricional entre el 50 y 75 percentil. Estudios realizados en esos momentos detectan respuesta positiva a los reactantes de fase aguda, sin anomalías hemoquímicas, ni microbiológicas.

Al examen físico se detectó buena apariencia clínica, temperatura de 39,5°C, linfoadenopatías cervicales bilaterales, dolorosas a la palpación de 2 x 2 cms de tamaño y síndrome de faringoamigdalitis con exudados. No se detecta signos clínicos de inestabilidad hemodinámica. Estado nutricional entre el 50 y 75 percentil.

En las investigaciones de laboratorio se detectó hemoglobina en 13,5g/L y hematocrito en 41,5%; conteo de leucocitos en 14,5 x 10<sup>3</sup> con 0,85 de neutrófilos, 0,12 linfocitos y 0,03 monocitos; plaquetas en 245x10<sup>3</sup>. Los estudios realizados para evaluar daño renal y hepático resultaron normales. Estudio gasométrico entre límites normales. Parcial de orina normal. Eritrosedimentación 55mm/h y proteína C reactiva 100mg/dL. Hemocultivo informado como no crecimiento bacteriano y cultivo faríngeo con flora normal. Radiografía de tórax negativo y estudio ultrasonográfico de abdomen negativo.

El paciente fue diagnosticado de síndrome PFAPA basado en los hallazgos clínicos, los resultados obtenidos de las investigaciones y la historia de fiebre periódica y cuadros similares desde los 4 1/2 años.

Al realizar el diagnóstico se decide indicar 2 mg/kg de prednisona por vía oral obteniéndose como resultado una sorprendente y completa desaparición de las manifestaciones clínicas. Fue dado de alta a las 72 horas, con normalización de la proteína C reactiva.

Ocho semanas más tarde reaparecen las mismas manifestaciones clínicas, con resultados de investigaciones complementarios similares. Se repite dosis de prednisona a 2mg/kg una dosis por vía oral y desaparecen de inmediato la fiebre, el resto de las manifestaciones clínicas en las siguientes 48 horas.

Se decide en ese momento iniciar tratamiento con cimetidina a 20mg/kg/día en dos dosis, diez semanas después reaparece iguales manifestaciones clínicas, asociada en esta ocasión a estomatitis aftosa. Se indica una nueva dosis de prednisona a 2mg/kg vía oral y remite rápidamente la fiebre y comienza a regresar el resto de las manifestaciones clínicas. A las 48 horas se observó una total remisión. Se modifica la dosis de cimetidina a 40mg/kg/día. Desde entonces se ha mantenido en remisión por un periodo de 11 meses.

## DISCUSIÓN

Los pediatras generalmente son los primeros clínicos en evaluar a niños con fiebre recurrente, desorden que se ha convertido en una frecuente causa de consulta. Entre las causas que cursan con este cuadro febril recurrente o fiebre periódica se encuentra el síndrome PFAPA.

El síndrome de PFAPA es la causa más frecuente de fiebre periódica al menos en lo que a afecciones reumatólogicas se refiere.<sup>10</sup> En un estudio retrospectivo de 5 años se detectó una incidencia de 0,4/1000 niños por año.<sup>11</sup> En otro estudio realizado en Norway la incidencia fue de 2,3 x10000 niños por año.<sup>11,12</sup>

En 1987 Marshall y colaboradores reportan por primera vez este síndrome, el cual fue más tarde ampliado por Thomas y colaboradores en 94 niños diagnosticados con síndrome PFAPA.<sup>1,10</sup>

Esta afección comienza entre las edades de 2 a 5 años, existe un ligero predominio en el sexo masculino (55 a 71 por ciento), sin predilección étnica ni por grupo racial. Los casos familiares son raros.<sup>4,5</sup>

La causa de este síndrome es desconocida, no obstante la respuesta a la prednisona, ha hecho pensar en una desregulación de la respuesta inmune. Otros de los elementos que han hecho sospechar en esta posible etiología viene dado por la observación durante los episodios de elevados niveles de varias citocinas inflamatorias tales como: interferón gamma, factor de necrosis tumoral alfa, interlucinas (IL) IL6 y IL 18, mientras que las IL 7 e IL 17 se mantienen deprimida durante los periodos de recaídas y remisiones.<sup>7-9</sup>

### Criterio diagnóstico

- Más de tres documentados episodios de fiebre, con una duración de no más de cinco días que ocurren por intervalos regulares, con síntomas iguales en cada episodio.
- Faringoamigdalitis más linfoadenopatías cervicales o estomatitis aftosa.
- Crecimiento y desarrollo normal y buen estado de salud entre los episodios.
- Pronta resolución de los síntomas con una simple dosis de esteroide.<sup>2,3,13</sup>

### Criterios que estuvieron presentes

El diagnóstico diferencial debe incluir un grupo de enfermedades que cursan con fiebre periódica. Entre estas se incluyen la neutropenia cíclica, síndrome de

hiperinmunoglobulina D, fiebre familiar del Mediterráneo, síndrome de autoinflamatoria Familiar cold autoinflammatory syndrome síndrome de Muckle-Wells, enfermedad de Behcet.<sup>2,14</sup>

La neutropenia cíclica aunque cursa con fiebre periódica comienza generalmente en el primer año de vida, las crisis son generalmente desencadenadas por infecciones y cursa con monocitosis y neutropenia lo que la diferencia del síndrome de PFAPA.<sup>15</sup>

La enfermedad de Behcet aunque cursa con fiebre, estomatitis aftosa, presenta además iridiocicitis, sinovitis, ulceras genitales y lesiones en piel, manifestaciones que la diferencia del síndrome PFAPA.<sup>16,17</sup>

La fiebre familiar del Mediterráneo es una afección hereditaria autosómica recesiva que afecta a determinados grupos étnicos, se asocia a pleuritis, artritis, lesiones cutáneas y tiene carácter familiar, no responden al esteroide lo que la probabilidad de que sea síndrome PFAPA se anula.<sup>1</sup>

El síndrome de hipergammaglobulina D caracterizada también por episodios febriles se asocia a artritis, lesiones en piel y esplenomegalia con aumento de la Ig D, que aunque no fue dosificada en este estudio, la presencia de manifestaciones clínica típicas y la respuesta sorprendente al esteroide la hace incompatible con el síndrome PFAPA.<sup>18,19</sup>

El TNF receptor o síndrome (TRAPS), asociado a fiebre periódica es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por una mutación del gene que codifica al TNF receptor 1. Se han diagnosticado casos desde los dos meses hasta 53 años de edad, los ataques febriles presentan una duración variable que va desde pocos días a meses con un promedio de 21 días, se asocia además erupciones en piel, dolores musculares y abdominales, conjuntivitis artralgia y menos comúnmente artritis, lo cual discrepa con lo observado en el síndrome de PFAPA.<sup>20</sup>

El síndrome de Muckle-Wells causado por mutaciones genéticas en el gene NLRP3 (CIAS1) puede producirse de forma espontánea aunque después sigue un patrón hereditario autosómica dominante. Se caracteriza por erupciones cutáneas, fiebre periódica, dolores articulares, inyección conjuntival y sordera elementos que lo diferencian del síndrome PFAPA.

El tratamiento óptimo para pacientes con síndrome PFAPA es incierto, se sugiere el uso de prednisona a razón de 1 a 2mg/kg en dosis única al inicio de las manifestaciones clínicas Seguido esto por una sorprendente desaparición de las manifestaciones clínicas, en pocas horas. Este tratamiento no prevé futuros ataques.<sup>1</sup> Se ha reportado que después de este tratamiento pueden acortarse los estados entre crisis y en otros casos recidivas al tercer día del tratamiento. Algunos autores recomiendan cuando esto sucede utilizar prednisona 1mg/kg en el primero y segundo día y continuar con 0,5mg/kg en el tercero y cuarto día. En el caso que se presenta la desaparición de los síntomas ocurrió después de la primera dosis.<sup>1</sup>

Entre los tratamientos profilácticos se cita el uso de cimetidina o de colchicina. En el caso de la cimetidina algunos autores han reportado poca respuesta.<sup>21</sup> Otros tratamientos se ha sugerido el uso de la cimetidina a razón de 20 a 40mg/kg/día por largos periodos. Su uso está justificado por ser considerada una droga inmunomoduladora. En el paciente que se presenta después de la primera recaída se

decidió utilizar la cimetina a razón de 4mg/kg/día obteniéndose una respuesta satisfactoria por un periodo de 6 meses hasta el momento en que se hace el reporte.

Otros de los tratamientos utilizados es la colchicina a razón de 0,5 a 1 mg/día, aunque en la actualidad no es recomendada. El montelukast en dosis única diaria aunque utilizada ha tenido resultados desalentadores.<sup>21</sup>

Entre otro de los tratamientos propuestos se cita el uso de vitamina D por su carácter inmunomodulador.

La amigdalectomía con o sin adenoidectomía se ha descrito que induce remisión de los síntomas en la mayoría de los casos sometido a este tratamiento. En la actualidad se realizan ensayos con el uso de anakinra un antagonista de los receptores de IL.<sup>12</sup>

Se reporta un caso de fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis, y adenitis (Síndrome PFAPA), hasta el momento no reportado en Cuba cuyo diagnóstico se realiza con la presencia de los síntomas y signos propios del síndrome, con recuperación total a una dosis de esteroide.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Manthiram K. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). UptoDate [Internet]. 2017 [citado 15 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome>
- 2- Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). Acta Pediatric. 2010;99(2):178. Citado en PubMed; PMID: 19889105.
- 3- Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on and treatment and outcome. Pediatric Rheumatologic Online J.2016;14(1):38. Citado en PubMed; PMID: 27349388.
- 4- Rodríguez W, Betech RA, Pineda B. Síndrome de PFAPA. Presentación de caso. An Med Asoc Med Hosp ABC [Internet]. 2016 [citado 15 Mar 2016];61(4). Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/3666/366638736006.pdf>
- 5- Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Guillén Martín S. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? Eur J Pediatr.2011;170:1563. Citado en PubMed; PMID: 21537926.
- 6- Hernández MJ, Trasanco C, Meseguer R. Síndrome PFAPA: su diagnóstico en la edad adulta. Revista Clínica Española [Internet]. 2015 [citado 15 Mar 2016];215(3):192-3. Disponible en: <http://www.revclinesp.es/es/sindrome-pfapa-su-diagnostico-edad/articulo/S0014256514004263/>

- 7- Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(17):7148–7153. Citado en PubMed; PMID: 21478439.
- 8- Amanda K, Ombrello DL. Kastner Hereditary Periodic Fever Syndromes and Other Systemic. In: Nelson Textbook of Pediatrics. USA: Elsevier; 2016.
- 9- Brown KL, Wekell P, Osla V. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatr*. 2010; 10: 6–195. Citado en PubMed; PMID: 20819226.
- 10- Forsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Elevated levels of CXCL10 in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome (PFAPA) during and between febrile episodes; an indication of a persistent activation of the innate immune system. *Autoimmunity Reviews*. 2012(12):52–55. Citado en PubMed; PMID: 24134207.
- 11- Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population –based study. *Acta Paediatrica*. 2013;102(2):187-92. Citado en PubMed; PMID: 23106338.
- 12- Kolly L, Busso N, Von Scheven-Get A, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1<sub>β</sub> production. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1635–43. Citado en PubMed; PMID: 23006543.
- 13- Federic S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74:799. Citado en PubMed; PMID: 25637003.
- 14- Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic Neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;39(2):89-94. Citado en PubMed; PMID: 11957190.
- 15- Gulbay B, Acıcan T, Diken OE. Familial Behçet's Disease of Adult Age: A Report of 4 Cases from a Behçet Family. *Intern Med*. 2012;51:1609-11. Citado en PubMed; PMID: 22728500.
- 16- Mukesh A, Patadiya H, Sen S. Syndromes associated with aphthous ulcers. *J Research in Medical and Dental Science [Internet]*. 2013 [citado 15 Mar 2016];(1):2. Disponible en: <https://www.ejmanager.com/mnstemps/35/35-1391099398.pdf?t=1391148712>
- 17- Nigrovic Peter A. Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases. *UpToDate [Internet]*. 2016 [citado 15 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-syndromes-and-other-autoinflammatory-diseases-an-overview>

- 18- Padec YC, Rubinstein A. Hyperimmunoglobulin D syndrome: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate [Internet]. 2016 [citado 15 Mar 2016]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hyperimmunoglobulin-d-syndrome-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- 19- Cantarini L, Lucherini OM, Brucato A, et al. Clues to detect tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) among patients with idiopathic recurrent acute pericarditis: results of a multicenter study. Clin Res Cardiol. 2012;101(7):525–31. Citado en PubMed; PMID: 22311714.
- 20- Leung Y, Yao Hui L, Kraus V. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. Semin Arthritis Rheum. 2015;45(3):341–50. Citado en PubMed; PMID: 26228647.
- 21- Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. Inflamm Res. 2014;63(10):803–19. Citado en PubMed; PMID: 25048990.

Recibido: 26/5/17

Aprobado: 24/5/18

Lázaro Arturo Vidal Tallet. Hospital Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Dirección Electrónica: Santa Isabel y América Matanzas. Correo electrónico: mortell.mtz@infomed.sld.cu

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Vidal Tallet LA, Porto Álvarez G, Claro Moya L, Montell Hernández OA, Rodríguez Rodríguez B, Díaz Estévez LM. Fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis, y adenitis. Rev Méd Electrón [Internet]. 2018 Jul-Ago [citado: fecha de acceso];40(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/2381/3979>