

# Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria

---

Mónica Pintado Muñoz  
Ángel José Carbajo Ferreira  
Laura París Bernardo

Junio 2015

# Introducción

---

- La fiebre recurrente es un motivo frecuente de consulta en Atención Primaria: casi siempre provocada por infecciones banales.
- El síndrome PFAPA (*periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis*) es la entidad más frecuente dentro de las enfermedades que cursan con fiebre periódica.
- El diagnóstico y el tratamiento corresponden, en la mayoría de las ocasiones, al pediatra de Atención Primaria.
- Se engloba dentro de las enfermedades autoinflamatorias.

# ¿Qué son las enfermedades autoinflamatorias?

---

- **Características:**
  - Episodios recurrentes o persistente de inflamación sistémica.
  - Su síntoma predominante es la fiebre periódica.
  - Alteración de la inmunidad innata: disfunción del inflamosoma.
  - La mayoría tienen una base genética: muchas tienen un patrón de herencia mendeliano.
- **Diferencias respecto a las enfermedades autoinmunes:**
  - No hay un fallo de la tolerancia a autoantígenos: no hay producción de autoanticuerpos.
  - Las células implicadas en la patogenia son granulocitos o monocitos y no linfocitos.

# ¿Qué es el síndrome PFAPA?

- Síndrome descrito por Marshall y caracterizado por episodios recurrentes de:

- Fiebre periódica
- Faringoamigdalitis exudativa
- Cultivo faríngeo negativo
- Adenopatías cervicales
- Aftas orales

- Malestar general
- Elevación de VSG y PCR
- Escasa respuesta a antitérmicos
- Mejoría con corticoides orales

- El síndrome PFAPA es la entidad más frecuente dentro de las enfermedades autoinflamatorias, pero no cumple criterios estrictos de enfermedad autoinflamatoria:
  - Es autolimitada.
  - No es hereditaria. Se desconoce su base genética.

# ¿Por qué se produce?

---

## Su etiopatogenia es desconocida:

- Se sospecha una alteración a nivel de la inmunidad innata.
- Desregulación en la producción de citocinas proinflamatorias ante determinados estímulos.
- Elevación de interleucina 6, factor de necrosis tumoral e interferón en los episodios febriles.

# ¿Qué pacientes sufren esta patología?

---

## Epidemiología:

- Sexo: varones > mujeres.
- Edad: inicio 2-5 años (aunque existen casos en adultos).
- Razas: sin diferencias.
- Buen desarrollo y asintomáticos entre episodios.
- No hay antecedentes personales ni familiares.

# ¿Cuál es su pronóstico?

---

## Buen pronóstico:

- Enfermedad autolimitada: desaparición a los 4-5 años del inicio de los síntomas.
- Enfermedad benigna:
  - No padecen patologías autoinmunes.
  - No tienen complicaciones, como infecciones graves, amiloidosis o malignización.

# ¿ Cuándo sospechar síndrome PFAPA?

---

## Cuadro recurrente de fiebre:

- Elevada, de aparición brusca y con mala respuesta a antitérmicos.
- Junto a alguno de estos tres síntomas cardinales:
  - Adenopatías cervicales.
  - Faringitis.
  - Aftas.

## Duración y periodicidad de los episodios constantes para cada paciente (“como un reloj”):

- Duración de cada episodio de 3-6 días.
- Periodicidad entre episodios de 3-9 semanas.



# ¿Qué hallazgos encontraríamos en las pruebas complementarias?

- No hay hallazgos característicos.
- **Pruebas de primer nivel:** al menos una vez en todos los pacientes durante uno de los episodios:
  - Hemograma: leucocitosis con neutrofilia (es necesario descartar neutropenia cíclica).
  - Bioquímica: aumento de PCR y VSG.
  - Exudado faríngeo: negativo para estreptococo  $\beta$ -hemolítico.
- **Pruebas de segundo nivel:** si existen dudas sobre posible enfermedad autoinmune o inmunodeficiencia:
  - Inmunoglobulinas: normales (a veces IgD levemente aumentada con cifras < a 14 mg/ml).
  - Autoanticuerpos: negativos.

# ¿Cómo se diagnostica un síndrome PFAPA?

## Criterios diagnósticos de síndrome PFAPA (Thomas *et al.* )

- Episodios de fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años.
- Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes:
  - Faringitis
  - Estomatitis aftosa
  - Linfadenitis cervical
- Exclusión de neutropenia cíclica
- Ausencia de síntomas entre episodios
- Crecimiento y desarrollo normales

## Criterios diagnósticos de síndrome PFAPA (Padeh *et al.*)

- Fiebre recurrente a cualquier edad
- Amigdalitis exudativa con cultivo de exudado faríngeo negativo
- Linfadenopatía cervical
- Posible estomatitis aftosa
- Completamente asintomático entre episodios
- Rápida respuesta a una dosis única de corticoides

# ¿Cómo se diagnostica un síndrome PFAPA?

---

**Signos de alarma** (hacen improbable un síndrome PFAPA):

- Analíticos:
  - Neutropenia.
  - Elevación de VSG y PCR fuera de los episodios.
  - Presencia de autoinmunidad o inmunodeficiencia.
- Clínicos:
  - Síntomas atípicos (cutáneos, artritis/artralgias, serositis, neurológicos, visceromegalias, conjuntivitis/edema periorbitario, clínica desencadenada por frío/estrés/ayuno).
  - Sintomatología o alteración del desarrollo intercrisis.
- Antecedentes familiares:
  - Casos de fiebre periódica en otros familiares.
  - Consanguinidad.

# ¿Qué patologías se deben incluir en el diagnóstico diferencial?

---

- Infecciones de repetición en niños sanos.
- Amigdalitis de repetición de causa infecciosa.
- Infecciones recurrentes o crónicas.
- Inmunodeficiencias.
  - Neutropenia cíclica.
- Enfermedades autoinflamatorias.
  - Síndromes hereditarios monogénicos de fiebre periódica.
- Enfermedades autoinmunes.
- Enf. con patrón mixto autoinmune-autoinflamatorio.
- Enfermedades tumorales.

# Neutropenia cíclica

- Fisiopatología:
  - Gen ELANE.
  - Herencia AD o mutación esporádica.
- Clínica:
  - Edad de inicio: primer año de vida.
  - Fiebre recurrente (duración 5-7días y periodicidad 4-8 semanas).
    - +/- otros síntomas: faringitis, aftas e infecciones (celulitis, gingivitis o neumonías).
  - Intercrisis: asintomático y desarrollo normal y sin neutropenia.
- Diagnóstico:
  - Demostrar neutropenia cíclica (aparición durante episodios).
  - Hemogramas seriados: 3 veces/semana, durante 4-6 semanas.
- Pronóstico: mejoría en la edad adulta; no malignización.
- Tratamiento: G-CSF.

# Síndromes hereditarios monogénicos de fiebre periódica

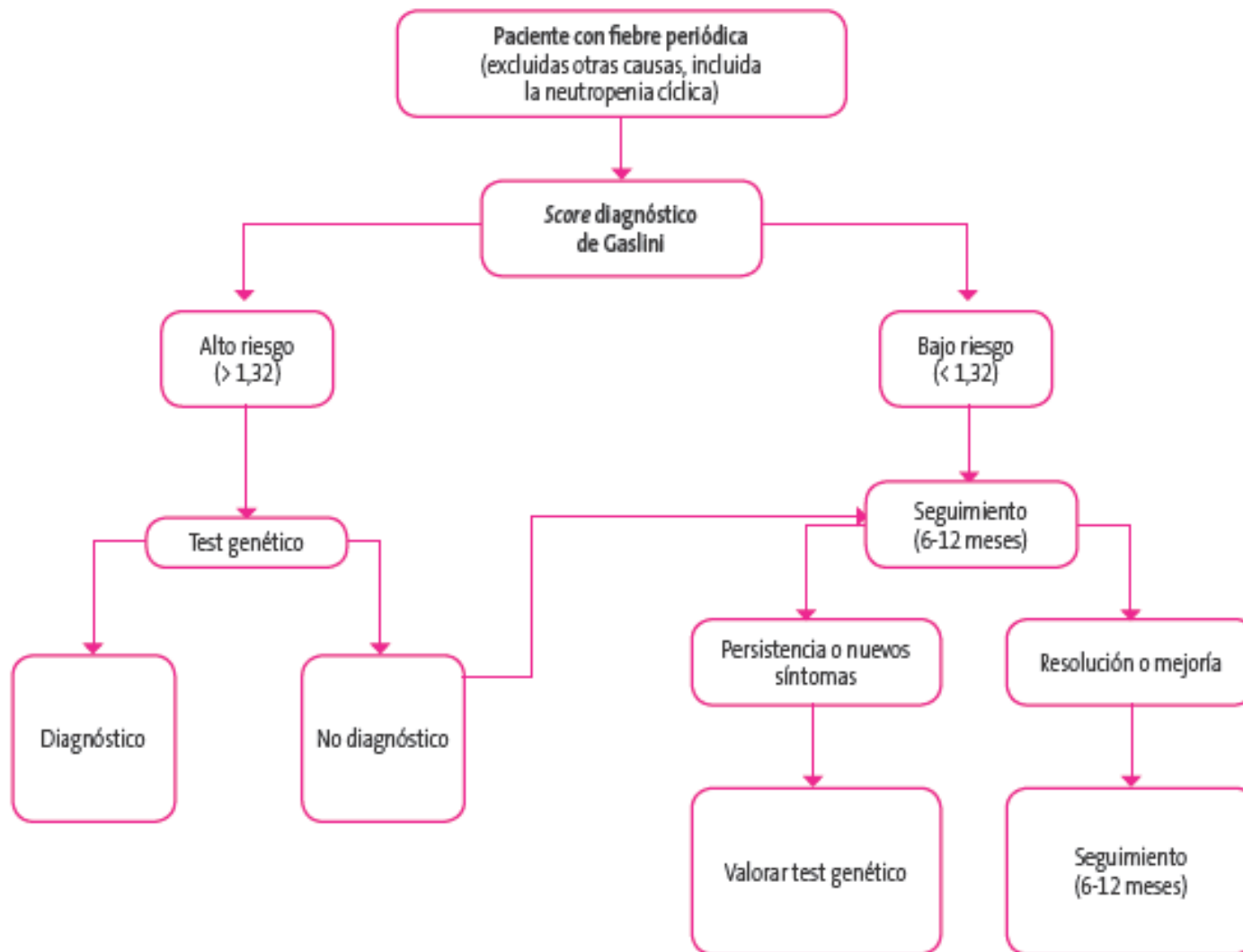
El diagnóstico definitivo de estas entidades se va establecer a través del estudio genético. *Score* de Gaslini:

- Selección de pacientes para realizar estudio genético.
- Clasificación a los pacientes en alto o bajo riesgo de padecer un síndrome de fiebre periódica hereditaria.

Síntomas durante episodios	
Edad de inicio	Meses
Dolor abdominal	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3
Aftosis	Nunca = 0 A veces o a menudo = 1 Siempre = 2
Dolor torácico	Ausente = 0 Presente = 1
Diarrea	Nunca = 0 A veces = 1 A menudo = 2 Siempre = 3
Historia familiar de fiebre periódica	Negativa = 0 Positiva = 1

Se calcula el *score* de Gaslini en:  
<http://www.printo.it/periodicfever/>

# Indicación del test genético según el resultado del score de Gaslini



## ¿Cuál es su tratamiento?

El **tratamiento de elección son los corticoides**, que consiguen una rápida respuesta y finalización del brote, lo que apoya el diagnóstico de este síndrome.

- Pauta de elección: dosis única de prednisona a 1-2 mg/kg.
- Cuando recurre la fiebre a las 48-72 horas, dar en los episodios siguientes: dosis diaria de prednisona a 1 mg/kg los días 1.º y 2.º y una dosis de 0,5 mg/kg los días 3.º y 4.º.
- Pauta alternativa: dosis única de betametasona a 0,3 mg/kg (vida media más larga) (no comercializada actualmente por vía oral).



# ¿Cuál es su tratamiento?

## Otros tratamientos:

- Amigdalectomía +/- adenoidectomía. Revisión Cochrane de 2010:
  - Tratamiento eficaz, a proponer si hay mal control de los síntomas con corticoides o si hay acortamiento excesivo de los intervalos libres.
  - Valoración de los riesgos frente a los beneficios.
- Otros tratamientos farmacológicos.
  - Cimetidina: prevención de las recurrencias. Pocos estudios. Baja eficacia. Dosis de 20-40 mg/kg/día (en dos tomas diarias) durante 6 meses, si es eficaz.
  - Colchicina: aumento del intervalo entre brotes. Muy pocos estudios de pocos pacientes. Baja eficacia.
  - Anakinra: tratamiento experimental por su efecto sobre la IL-1.
  - Vitamina D: la suplementación durante el invierno parece disminuir el número y duración de los brotes.

# ¿Cuándo está indicado derivar al paciente?

---

- Ante un síndrome PFAPA con una mala evolución:
  - Mala respuesta a tratamiento con corticoides.
  - Intervalos libres de enfermedad muy cortos.
- Si hay afectación del desarrollo o sintomático intercrisis.
- Síntomas de enfermedad autoinflamatoria/autoinmune.
- Si se obtiene valor de alto riesgo en el *score* de Gaslini (> 1,32).