

Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria



M. Pintado Muñoz¹, A. J. Carbajo Ferreira², L. París Bernardo³

¹MIR-Pediatría. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

²Pediatra. CS Reyes Magos. Alcalá de Henares. Madrid. España.

³Pediatra. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.

PUNTOS CLAVE

- La fiebre recurrente es un motivo de consulta frecuente en Atención Primaria. Las causas habituales de estos episodios suelen ser infecciones banales de repetición.
- Existen algunos signos de alarma que obligan a ampliar el diagnóstico diferencial a patologías menos frecuentes.
- Dentro del diagnóstico diferencial de la fiebre recurrente se incluyen: infecciones recurrentes o crónicas, inmunodeficiencias primarias clásicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias y neoplasias.
- El síndrome PFAPA (acrónimo del inglés *periodic fever, adenopathy, pharyngitis and aphthous stomatitis*: fiebre periódica, adenopatías, faringitis y estomatitis aftosa) es la entidad más frecuente dentro de las enfermedades que cursan con fiebre periódica.
- El diagnóstico y tratamiento del síndrome PFAPA, en la mayoría de las ocasiones, corresponde al pediatra de Atención Primaria.
- El diagnóstico del síndrome PFAPA es clínico. No hay hallazgos característicos en las pruebas complementarias.
- El tratamiento con prednisona consigue la remisión casi inmediata de la fiebre.
- Un adecuado conocimiento de esta entidad puede suponer una reducción del coste sanitario así como una disminución del uso inadecuado de antibióticos.

CASO CLÍNICO

Niño de tres años que desde hace seis meses presenta episodios recurrentes (una vez al mes) de fiebre elevada con mala respuesta a antitérmicos, faringoamigdalitis exudativa y

adenopatías laterocervicales. En tres de los episodios, además ha tenido aftas orales. En alguna ocasión se ha decidido tratamiento empírico con antibiótico oral sin presentar clara mejoría de la sintomatología hasta el tercer o cuarto día. Estos episodios suelen tener una duración de entre cuatro y seis días. Entre los mismos, se encuentra totalmente asintomático.

El paciente es un niño previamente sano. Su crecimiento y desarrollo son normales. No tiene antecedentes familiares de enfermedades que cursen con fiebre periódica, ni tampoco de inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes.

En uno de los episodios se decide extraer analítica que muestra 18 500 leucocitos/ μ l (75% de neutrófilos) y proteína C reactiva (PCR) de 46 mg/l. Se recoge, en el mismo episodio, un exudado faríngeo que es negativo para estreptococo β -hemolítico.

EL PROBLEMA EN NUESTRO MEDIO

Los episodios repetidos de fiebre son habituales en los niños, especialmente en los primeros años de asistencia a la escuela infantil y al colegio. La causa más frecuente son **infecciones banales de repetición**. Su elevada frecuencia hace que en ocasiones se observe una cierta periodicidad entre los episodios febriles. Es necesario estar atentos en la consulta para detectar cualquier **signo de alarma** que obligue a descartar otras patologías menos frecuentes, como infecciones recurrentes o crónicas, inmunodeficiencias primarias clásicas, enfermedades autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias y neoplasias.

El síndrome PFAPA se engloba dentro de las **enfermedades autoinflamatorias** que cursan con **fiebre periódica**, y es la más frecuente entre ellas. Es una enfermedad eminentemente pediátrica, aunque se han descrito casos en adultos^{1,2}. Tiene un

carácter crónico, benigno y autolimitado. Se debe pensar en síndrome PFAPA ante episodios de tres a siete días de duración de fiebre recurrente, faringitis, adenopatías y aftas, que se presentan con una periodicidad fija en el contexto de un paciente con buen desarrollo y que está asintomático entre los episodios.

Un adecuado conocimiento de esta entidad por parte de los **pediatras de Atención Primaria** permite un diagnóstico más rápido de esta patología, con un menor gasto sanitario secundario, derivado de un menor uso de los recursos sanitarios, en cuanto a pruebas complementarias y visitas a especialistas, y un mejor manejo de los pacientes, con una disminución de la ansiedad familiar y una disminución del uso inadecuado de antibióticos³.

ORIENTACIÓN CLÍNICA EN LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA

¿Qué son las enfermedades autoinflamatorias y en qué se diferencian de las enfermedades autoinmunes?

Las enfermedades autoinflamatorias son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por **episodios recurrentes o persistentes de inflamación sistémica**, en ausencia de causas infecciosas, autoinmunes o neoplásicas⁴. En ellas existe una alteración de la inmunidad innata que conduce a una disfunción inflamatoria en el inflamosoma. El **inflamosoma** es un complejo multiproteico localizado en el citoplasma cuyo objetivo es la generación de caspasa-1, que da lugar a la síntesis de formas activas de diferentes citocinas, entre las que destaca la interleucina 1 β , que es un potente mediador de la inflamación aguda, que produce fiebre y aumento de otras citocinas^{5,6}. En las enfermedades autoinflamatorias se produce un aumento de esta interleucina como consecuencia de la activación del inflamosoma.

Se diferencian de las enfermedades autoinmunes en que en las autoinflamatorias está alterada la **inmunidad innata** con una participación en la patogenia de **granulocitos, monocitos y macrófagos**, pero no linfocitos T o B, como sucede en las autoinmunes. No existe un fallo en la tolerancia a autoantígenos, no hay producción de autoanticuerpos, ni células T autorreactivas, ni asociación con antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase II⁷.

La mayoría de las enfermedades autoinflamatorias tienen una base **genética** y su síntoma predominante es la **fiebre recurrente**. En muchas de ellas se ha encontrado un patrón de **herencia mendeliano**.

¿Qué es el síndrome PFAPA y por qué se produce?

El síndrome PFAPA es una enfermedad descrita por Marshall *et al.*⁸ en 1987, caracterizada por la siguiente asociación de síntomas y signos: **fiebre periódica, faringoamigdalitis exudativa con cultivo negativo para *Streptococcus pyogenes*, adenopatías cervicales, aftas orales, malestar general y elevación de reactantes de fase aguda, con escasa respuesta a antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos y que mejora con corticoides orales.**

Se considera una enfermedad autoinflamatoria, aunque no cumple criterios estrictos de estas enfermedades, ya que es **autolimitada, no es hereditaria y se desconoce su base genética.**

Su etiopatogenia es desconocida. Se sospecha que el origen, al igual que en otras enfermedades autoinflamatorias, se encuentra en una alteración de la inmunidad innata que conlleva una disregulación en la producción de citocinas proinflamatorias ante determinados estímulos. Esta hipótesis explicaría la excelente respuesta a corticoides así como la elevación de determinadas citocinas (interleucina 6, factor de necrosis tumoral e interferón) en los episodios febriles.

Dado su carácter autolimitado, se ha formulado la hipótesis de la existencia de una **inmadurez del sistema inmune**: los niños que padecen síndrome PFAPA necesitarían más tiempo para madurar y regular su sistema inmunológico.

¿Qué pacientes sufren esta patología?

El síndrome PFAPA es más frecuente en **varones de dos a cinco años de edad**, sin antecedentes familiares ni personales relevantes y que tienen un desarrollo normal. No hay mayor predisposición en ningún grupo étnico ni zona geográfica. Padecen los episodios sintomáticos recurrentes **durante 4-6 años** y la mayoría están asintomáticos más allá de los diez años de edad. No obstante en los últimos años se han descrito casos que han iniciado los síntomas en la edad adulta^{1,2}.

¿Cuándo sospechar un síndrome PFAPA?

Se debe sospechar un síndrome PFAPA ante cuadros recurrentes de **fiebre** de aparición brusca, elevada y con mala respuesta a antitérmicos, que aparece junto a **alguno** de estos tres síntomas cardinales: **adenopatías cervicales, faringitis y aftas**. Puede haber amigdalitis con o sin exudado. Se han descrito otros síntomas acompañantes, pero estos aparecen con menos frecuencia. En la **Tabla 1** se muestra la frecuencia de diferentes síntomas en cuatro cohortes de pacientes⁸⁻¹¹.

La duración de cada episodio es de **3-6 días** (media 4,6) y la periodicidad oscila entre 3-9 semanas (**aproximadamente un episodio al mes**), siendo ambas característicamente constantes para cada paciente. Entre los episodios los pacientes están asintomáticos.

Tabla 1. Frecuencia de los síntomas (%)

	Marshall et al. ⁸ (N=12) (%)	Padeh et al. ⁹ (N=28) (%)	Thomas et al. ¹⁰ (N=66) (%)	Tasher et al. ¹¹ (N=54) (%)
Fiebre	100	100	100	100
Faringitis	75	100	65	96
Adenopatías	67	100	77	61
Aftas	75	68	67	39
Malestar general	100	100	ND	ND
Cefalea	ND	18	65	46
Dolor abdominal	ND	18	45	65
Diarrea	ND	ND	30	13
Artralgias	ND	11	ND	ND
Escalofríos	ND	ND	80	61
Rinorrea	ND	ND	18	33
Catarro	ND	ND	20	ND
Exantema	ND	ND	15	4

ND: datos no disponibles

¿Qué hallazgos característicos se encontrarán en las pruebas complementarias?

No existen hallazgos característicos en las pruebas complementarias que confirmen el diagnóstico de síndrome PFAPA. Su diagnóstico es eminentemente clínico.

No obstante, dado que ante los cuadros de fiebre recurrente se ha de realizar un diagnóstico diferencial extenso, estaría indicado realizar unas pruebas de primer nivel como son: **hemograma, bioquímica con marcadores de inflamación y un cultivo faríngeo**. Lo esperable es encontrar durante los episodios una leucocitosis con neutrofilia moderada, una discreta o moderada elevación de los marcadores de inflamación (velocidad de sedimentación globular [VSG] y PCR) y un cultivo faríngeo negativo para *Streptococcus pyogenes*.

Si se amplía el estudio con pruebas de segundo nivel, se observará un recuento normal de inmunoglobulinas (en alguna ocasión se encuentran valores de IgD levemente aumentados, pero con cifras menores de 14 mg/ml) y los autoanticuerpos serán negativos. Al contrario que las pruebas de primer nivel, el recuento de inmunoglobulinas y de autoanticuerpos no se realiza en todo paciente con historia compatible con síndrome PFAPA; solo se ha de efectuar si se sospecha un cuadro autoinmune o una inmunodeficiencia.

Si no existen pruebas complementarias concluyentes, entonces... ¿Cómo se diagnostica un síndrome PFAPA?

En primer lugar, es necesario destacar la importancia de una correcta anamnesis, exploración física y pruebas complementarias

de primer nivel, que servirán de cribado para descartar otras causas de fiebre recurrente menos frecuentes y de mayor gravedad.

Con respecto a la anamnesis y la exploración física algunos datos de gran ayuda son:

- **Antecedentes personales:** infecciones previas (número, localizaciones, gravedad, patógenos), desarrollo hasta el momento actual, síntomas entre los episodios.
- **Antecedentes familiares:** consanguinidad, cuadros de fiebre recurrente en la familia, antecedentes familiares de inmunodeficiencias o enfermedades autoinmunes.
- **Historia actual:**
 - Edad de inicio.
 - Duración y periodicidad de los episodios.
 - Sintomatología en los episodios.
 - Sintomatología fuera de los episodios.
 - Pruebas complementarias realizadas.
 - Tratamientos utilizados previamente.
- **Exploración física:** estado nutricional, secuelas de infecciones previas y presencia o ausencia de algunos signos claves que puedan orientar a otras patologías como, por ejemplo, hepatoesplenomegalia, adenopatías o lesiones cutáneas.

En segundo lugar, una vez orientado el paciente, se utilizarán los criterios diagnósticos propuestos por Thomas¹⁰ (Tabla 2) y Padeh¹² (Tabla 3) para diagnosticar un síndrome PFAPA.

Por último, existen algunos **síntomas o signos de alarma** que, en caso de estar presentes, hacen más improbable el

Tabla 2. **Criterios diagnósticos de síndrome PFAPA¹⁰**

- 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

diagnóstico de síndrome PFAPA como causante del cuadro de fiebre recurrente y obligan a descartar otras patologías:

- **Analíticos:**
 - Neutropenia.
 - Persistencia de elevación de los marcadores de inflamación fuera de los episodios de fiebre.
 - Presencia de autoinmunidad o inmunodeficiencia.
- **Clínicos:**
 - Presencia de síntomas atípicos: síntomas cutáneos, como exantema o urticaria, artritis/artralgias, serositis, síntomas neurológicos, visceromegalias, conjuntivitis/edema periorbitario, clínica desencadenada por frío/estrés/ayuno.
 - Presencia de sintomatología o alteración del desarrollo intercrisis.
- **Antecedentes familiares:**
 - Casos de fiebre periódica en otros familiares.
 - Consanguinidad.

¿Qué enfermedades se deben incluir en el diagnóstico diferencial?

Dentro del diagnóstico diferencial han de incluirse otras causas de fiebre recurrente:

- **Infecciones de repetición** en niños sanos.
- **Amigdalitis de repetición** de causa infecciosa (más frecuentemente causadas por virus y en segundo lugar por bacterias, destacando el *Streptococcus pyogenes*).
- **Infecciones recurrentes o crónicas** como la malaria, la brucelosis o la borreliosis.

Tabla 3. **Criterios diagnósticos de síndrome PFAPA¹²**

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

- **Inmunodeficiencias:** se sospecharán según el número, la gravedad, la localización y el tipo de microorganismo causante de las infecciones. También nos orientará la edad de aparición de la clínica y algunos hallazgos clínicos en la exploración física. Algunos signos de alarma para sospechar una inmunodeficiencia primaria^{13,14} se resumen en la **Tabla 4**.
- **Neutropenia cíclica:** es la inmunodeficiencia primaria que más se parece clínicamente al síndrome PFAPA. Su similitud clínica es tanta que, de hecho, su exclusión se considera un criterio diagnóstico (**Tabla 2**). Es una causa poco frecuente de fiebre recurrente. Puede presentarse esporádicamente, aunque lo más habitual es que se herede de forma autosómica dominante. Se caracteriza por una mutación en el gen *elastase neutrophil expresed* (ELANE), localizado en el cromosoma 19, que ocasiona la interrupción periódica de la producción celular mieloide en la médula ósea. La sintomatología clínica se puede iniciar desde el primer año de vida. Los niños con neutropenia cíclica tienen episodios de fiebre recurrente que aparecen cada 4-8 semanas con una duración de cada episodio entre 5-7 días. Junto a la fiebre puede existir otra sintomatología, como faringitis y aftas. Además pueden padecer infecciones acompañantes, como celulitis, gingivitis o neumonías, en los periodos de neutropenia. Entre los episodios los pacientes se encuentran asintomáticos, con un desarrollo normal y sin neutropenia. No se asocia a malignidad. Existe mejoría en la edad adulta. Para el diagnóstico es necesario demostrar la

Tabla 4. **Signos de alarma para sospechar una inmunodeficiencia primaria**

- Ocho o más episodios de otitis media en un año
- Dos o más episodios de neumonía en un año
- Dos o más episodios de sinusitis grave en un año
- Dos o más infecciones invasivas (meningitis, celulitis, mastoiditis, osteomielitis o sepsis)
- Abscesos recurrentes cutáneos, pulmonares o en órganos profundos (hígado, bazo)
- Infecciones por microorganismos no habituales u oportunistas
- Necesidad frecuente de usar antibioterapia intravenosa para curar infecciones
- Historia familiar de inmunodeficiencias
- Enfermedades alérgicas, autoinmunes o síndromes asociados a inmunodeficiencia
- Muguet en paciente mayor de un año
- Reacciones sistémicas a vacunas de virus vivos
- Retraso mayor de 4 semanas en la caída del cordón umbilical
- Dificultad en la cicatrización de las heridas
- Fiebre recurrente o persistente
- Retraso del desarrollo y el crecimiento

existencia de la neutropenia cíclica (durante los episodios se produce una neutropenia grave: < 200 neutrófilos/ μ l de 3-5 días de duración). Para ello, se aconseja la extracción de hemogramas seriados al menos tres veces por semana, durante 4-6 semanas. El tratamiento se realiza con factor estimulador de colonias (G-CSF), tanto para acortar los ciclos de neutropenia como para disminuir el número y gravedad de las infecciones⁷.

- **Enfermedades autoinflamatorias**, sobre todo aquellas clasificadas como síndromes hereditarios monogénicos de fiebre periódica: fiebre mediterránea familiar, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral, síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío, síndrome de Muckle Wells y síndrome CINCA (síndrome crónico infantil, neurológico y cutáneo). La existencia de un cuadro de fiebre periódica, en ocasiones desencadenado por frío, acompañado de sintomatología articular, exantemas urticariales o maculopapulosos, serositis, síntomas oculares (conjuntivitis, uveítis, edema periorbitario) o historia familiar de fiebre recurrente orientarían a alguna de estas enfermedades¹⁵. No es un objetivo de este artículo detallar las características clínicas de las mismas y el diagnóstico diferencial entre ellas. Se pueden consultar en amplias revisiones que existen sobre el tema^{4,7,16}. El diagnóstico definitivo de estas entidades se realiza a través del estudio genético. Los criterios clínicos diagnósticos de síndrome PFAPA son sencillos, pero son inespecíficos. Pueden estar presentes en

pacientes con enfermedades autoinflamatorias hereditarias. Para seleccionar a aquel grupo de pacientes con fiebre periódica, incluidos los pacientes con criterios clínicos de síndrome PFAPA, en los que está indicado realizar un estudio genético se ha propuesto emplear el *score* de Gaslini¹⁷⁻¹⁹ (Tabla 5). Este *score* clasifica a los pacientes en alto riesgo (*score* > 1,32) o bajo riesgo (*score* < 1,32) de padecer un síndrome de fiebre periódica hereditaria en función de los síntomas y la gravedad de los mismos. El cálculo del valor del *score* se puede obtener también a través de la página web de la Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO)²⁰. El algoritmo que muestra la indicación de realizar el test genético según el *score* de Gaslini se muestra en la Figura 1.

- **Enfermedades autoinmunes**: lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil.
- **Enfermedades con patrón mixto autoinmune-autoinflamatorio**: enfermedad de Behçet.
- **Enfermedades tumorales**: tumores hematológicos.

¿Cuál es su tratamiento?

Antes de hablar sobre tratamientos médicos o quirúrgicos del síndrome PFAPA, ha de tenerse en cuenta que, dado que es una patología benigna y autolimitada, se podría adoptar una actitud expectante si los episodios son poco frecuentes y no suponen un gran trastorno para el paciente ni sus familiares.

El tratamiento farmacológico de elección son los corticoides orales. La pauta mejor establecida es una **dosis única de prednisona a 1-2 mg/kg** (aunque en algunos estudios se ha demostrado

Tabla 5. **Score diagnóstico de Gaslini**¹⁷

Síntomas durante episodios	Código (a multiplicar por el coeficiente)	Coeficiente
Edad de inicio	Meses	- 0,067
Dolor abdominal	Nunca = 0 A veces o a menudo = 2 Siempre = 3	+ 1,494
Aftosis	Nunca = 0 A veces o a menudo = 1 Siempre = 2	- 1,504
Dolor torácico	Ausente = 0 Presente = 1	+ 1,958
Diarrea	Nunca = 0 A veces = 1 A menudo = 2 Siempre = 3	+ 0,901
Historia familiar de fiebre periódica	Negativa = 0 Positiva = 1	+ 1,503

Score diagnóstico = - (0,067 × edad) + (1,494 × dolor abdominal) - (1,504 × aftosis) + 1,958 × dolor torácico + (0,901 × diarrea) + (1,503 × historia familiar). El resultado se puede hallar directamente en la página web de PRINTO²⁰.

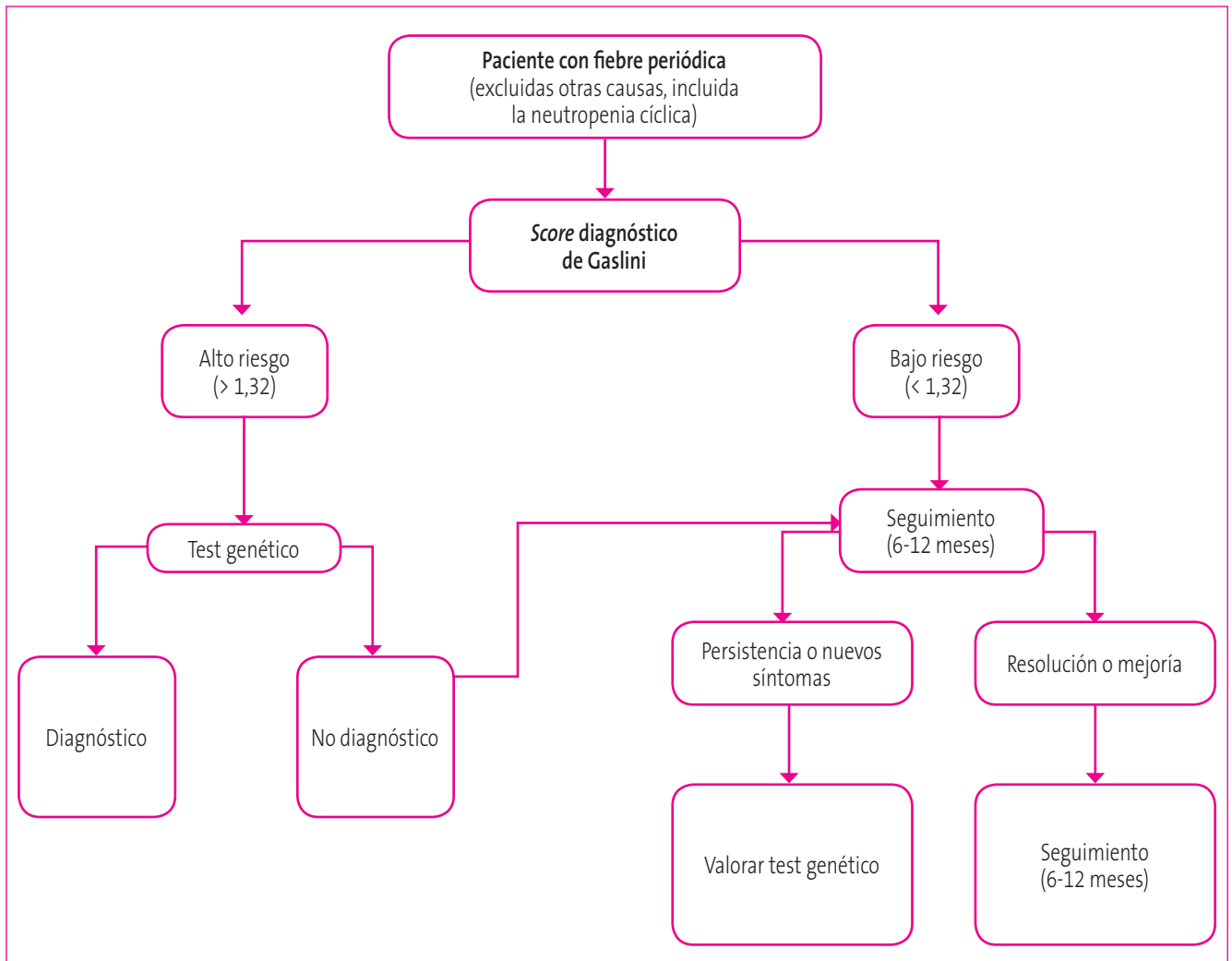


Figura 1. Indicación de test genético según el resultado del score de Gaslini¹⁷

la eficacia con dosis de 0,5 mg/kg)¹¹. Con dicho tratamiento se consigue una rápida respuesta con desaparición completa de la sintomatología en pocas horas. La rápida respuesta clínica a corticoides apoya el diagnóstico. En algunos pacientes se observa una recurrencia de la fiebre a las 48-72 horas. En tales casos, los episodios siguientes pueden tratarse con una pauta **alternativa** que consiste en una dosis diaria de 1 mg/kg de prednisona los días primero y segundo y una dosis de 0,5 mg/kg los días tercero y cuarto. También puede emplearse una única dosis de 0,3 mg/kg de betametasona, que tiene una vida media más larga¹⁵, aunque este fármaco actualmente no está comercializado en presentación por vía oral en nuestro país.

El tratamiento con corticoides es muy eficaz para el control del brote, pero hasta en un 25% de los pacientes se ha observado

un acortamiento de los intervalos entre los brotes después de su administración^{1,9}.

La cimetidina ha mostrado una eficacia menor al 30% en algunos estudios como fármaco **preventivo de las recurrencias**¹⁰. En caso de realizar una prueba terapéutica con este fármaco para intentar evitar la aparición de nuevos episodios, se recomienda una dosis diaria de 20-40 mg/kg/día repartido en dos tomas al día. Si resultase eficaz para el paciente, se debería mantener dicho tratamiento durante seis meses¹⁵.

También se ha utilizado la colchicina para evitar las recurrencias en una serie de nueve pacientes con episodios muy frecuentes, a intervalos menores de 14 días. En esta serie, se observó un aumento del intervalo entre episodios; sin embargo, estos resultados no se han confirmado en otros estudios.

Además al suspender el tratamiento, de nuevo aumenta la frecuencia de los episodios, por lo que con la evidencia disponible no se recomienda su uso^{15,21}.

Una revisión Cochrane²² que incluye dos ensayos con 67 niños demuestra una eficacia en torno al 65% de la **amigdalectomía** para obtener la remisión de la enfermedad. Aun así, los autores de la revisión invitan al clínico a valorar los potenciales riesgos de este tratamiento frente a la alternativa de continuar con los brotes durante un periodo limitado en el tiempo y el uso de corticoides en los mismos. Así pues, es un tratamiento eficaz, que se puede proponer en caso de que los corticoides no sean capaces de controlar la sintomatología o en caso de acortamiento excesivo de los intervalos libres de síntomas. Aún está por establecer si existe algún beneficio añadido de la adenomigdalectomía frente la amigdalectomía.

En un pequeño estudio publicado recientemente se observó en una serie de 25 pacientes que los niveles de **vitamina D** eran inferiores a los de los controles sanos. Un 80% tenían déficit de vitamina D. La suplementación con dicha vitamina durante los meses de invierno produjo una disminución en el número y duración de los episodios febriles, lo que sugiere un posible papel de la vitamina D como factor inmunorregulador en este síndrome²³.

Se está estudiando el fármaco **anakinra** (antagonista del receptor de la interleucina 1) como alternativa en el tratamiento de estos pacientes²⁴, pero solo se ha usado de forma experimental y todavía no se ha extendido su uso a la práctica clínica en esta enfermedad. En otras enfermedades autoinflamatorias es el tratamiento de elección.

¿Qué pronóstico tiene?

El pronóstico es excelente dado su carácter **benigno y auto-limitado**. Los pacientes con síndrome PFAPA tienen un crecimiento y desarrollo normales y están asintomáticos entre los episodios. Los episodios se repiten durante **4-5 años**, haciéndose cada vez menos frecuentes hasta desaparecer definitivamente. No se ha relacionado con otras patologías autoinmunes ni con complicaciones, como infecciones graves, amiloidosis o malignización.

¿Cuándo está indicado derivar al paciente a un Servicio de Reumatología?

El síndrome PFAPA es una entidad cuyo diagnóstico y tratamiento pueden ser realizados por el pediatra de Atención Primaria. Ha de plantearse la derivación a un Servicio de Reumatología para valoración en los siguientes casos:

- Ante un síndrome PFAPA con una **mala evolución**:

- Mala respuesta al tratamiento con corticoides.
- Intervalos libres de enfermedad muy cortos.
- Cuando **entre los episodios** el paciente está sintomático o con afectación del desarrollo.
- Presencia de síntomas sugestivos de **enfermedad autoinflamatoria o autoinmune**.
- Si el **score de Gaslini** muestra un valor de alto riesgo (> 1,32).

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Dada la historia clínica de episodios de fiebre recurrente junto a faringitis, adenopatías cervicales y aftosis en un paciente pediátrico sin antecedentes relevantes, con desarrollo normal y con pruebas complementarias realizadas en un episodio febril previo, en las que se descartó neutropenia, se sospecha síndrome PFAPA como enfermedad causante del cuadro clínico. En el siguiente episodio, después de hacer un test de ELISA faríngeo para estreptococo, que fue negativo, se decidió iniciar tratamiento con una dosis única de 1 mg/kg de prednisona por vía oral, presentando una buena respuesta al tratamiento, con desaparición de la fiebre en las primeras cuatro horas. Esta rápida respuesta a la dosis del corticoide refuerza el diagnóstico de síndrome PFAPA. El **score** de Gaslini es de -3,916, por lo que no está indicado hacer test genético.

BIBLIOGRAFÍA

1. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:358-60.
2. Cantarini L, Vitale A, Bartolomei B, Galeazzi M, Rigante D. Diagnosis of PFAPA syndrome applied to a cohort of 17 adults with unexplained recurrent fevers. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:269-71.
3. Solís B, Molins T, Rupérez E, Gembero E, Molina J. Síndrome PFAPA, un reto para el pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:631-2.
4. Aróstegui JJ, Yagüe J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:267-77.
5. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of ProIL- β . *Mol Cell*. 2002;10:417-26.
6. Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome—a linebacker of innate defense. *N Engl J Med*. 2006;355:730-2.

7. Calvo C, Soler-Palacín P, Merino R, Saavedra J, Antón J, Aróstegui JI, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:194e1-16.
8. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43-6.
9. Padeh S, Breznik N, Zerner D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135:98-101.
10. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15-21.
11. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 2006;91:981-4.
12. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52:577-609.
13. Martín MA. Inmunodeficiencias primarias. En: Moro M, Málaga S, Madero L (eds.). *Cruz. Tratado de Pediatría*. Madrid: Panamericana; 2014. p. 527-31.
14. Elorz J, García JM, Bilbao A. Inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:19-23.
15. Padeh S. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA syndrome). En: UptoDate [en línea] [consultado el 25/06/2015]. Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/search?search=periodic+fever&x=0&y=0>
16. Jiménez S, Ramos E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. *Bol Pediatr*. 2011;51:194-203.
17. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:1823-32.
18. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalinio M, Federici S, Zulian F. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124:e721-8.
19. Carrera M. El score de Gaslini y el caso de fiebre mediterránea familiar que se disfrazó de PFAPA. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:145e75-80.
20. Giannina Gaslini Institute. The diagnostic score for periodic fever. En: PRINTO [en línea] [consultado el 25/06/2015]. Disponible en <http://www.printo.it/periodicfever/>
21. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr*. 2008;97:1090-2.
22. Burton M, Pollard A, Ramsden J. Amigdalectomía para el síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (SFPAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 9*. Art. No.: CD008669. DOI: 10.1002/14651858.CD008669. Disponible en: <http://www.update-software.com/PDF-ES/CD008669.pdf>
23. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:964-8.
24. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, Feder H, Salazar JC, Fleisher TA, et al. 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 U S A*. 2011;108:7148-53.

ENLACES RECOMENDADOS

- ¿Faringoamigdalitis recurrentes? Qué es el síndrome PFAPA. En: *Familia y Salud*, donde se puede acceder a información para padres: <http://www.familiaysalud.es/enfermedades/infecciones/de-la-la-g/faringoamigdalitis-recurrentes-que-es-el-sindrome-pfapa>