

Fiebre periódica: descripción de doce pacientes con fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical

Periodic fever: a description of twelve patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA)

Dra. Carmen De Cunto^a, Dra. María Britos^b, Dr. Alfredo Eymann^b, Dra. Noelia Deltetto^b y Dra. Diana Liberatore^a

RESUMEN

El síndrome de fiebre periódica se caracteriza por: fiebre, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical. Pertenece al grupo de los síndromes autoinflamatorios, pero su causa es aún desconocida.

Describimos una serie de doce pacientes con fiebre periódica para caracterizar sus manifestaciones clínicas, de laboratorio, aparición de recurrencias y respuesta al tratamiento.

La mediana de edad de comienzo fue 1,15 años, con una media de duración de los episodios febriles de 4 días y brotes a intervalos regulares. Todos los niños recibieron meprednisona (1-2 mg/kg/dosis) una o dos dosis, nueve pacientes tuvieron una respuesta inmediata a la primera dosis y en todos hubo prolongación de los intervalos entre las crisis.

El reconocimiento de este síndrome podrá limitar la realización de estudios y calmar la preocupación de estas familias.

Palabras clave: fiebre periódica, síndrome PFAPA, fiebre recurrente, síndromes autoinflamatorios.

SUMMARY

PFAPA is a periodic fever syndrome characterized by: fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. It is one of the autoinflammatory syndromes, but yet of unknown etiology. Our aim is to report our experience, describe clinical manifestations, laboratory findings, relapses occurrence and response to treatment.

We present 12 PFAPA patients. Median age at onset: 1.15 years, mean duration of febrile episodes: 4 days, and relapses at regular intervals. All children received prednisone (1-2 mg/kg/dose) one to two doses, 9 patients responded immediately after the first dose and all experienced a lower periodicity of attacks. PFAPA is the most frequent periodic fever syndrome. To our knowledge, there are no other local series of PFAPA patients published. Recognizing this syndrome will prevent from ordering unnecessary studies and will favor family coping.

Key words: periodic fever, PFAPA syndrome, recurrent fever, autoinflammatory syndromes.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de fiebre periódica se describió en 1987¹ como episodios de fiebre elevada con recurrencia cada 3-8 semanas, acompañados de estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales, de entre 3 a 6 días de duración, en niños sanos, luego de haber descartado neutropenia cíclica. En 1989 se definió en idioma inglés la sigla PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*) para describirlo.²

Forma parte de los síndromes autoinflamatorios, en su mayoría con base genética, como la fiebre mediterránea familiar (FMF) y la deficiencia de mevalonato quinasa (síndrome de hiper IgD), entre otros.³ Sin embargo, para el PFAPA no se ha encontrado mutación genética alguna, ni se ha aislado ningún agente infeccioso que explique la sintomatología. Como refiere Long,⁴ este síndrome "camina" como una desregulación de citoquinas y "suenan" como una infección.

Los episodios se repiten durante varios años con características similares y periodicidad. Entre las crisis, los pacientes permanecen totalmente asintomáticos, con crecimiento y desarrollo normales. El cuadro desaparece antes de los 10 años de edad, pero se han descrito casos aislados en adultos.⁵

Si bien el PFAPA es el síndrome de fiebre periódica más frecuente, continúa siendo desconocido para muchos. Dado que no hallamos otras casuísticas publicadas en nuestro medio, describimos esta serie de pacientes para contribuir a la difusión de esta entidad.

MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de una serie de casos, en la que se incluyeron pacientes con diagnóstico de PFAPA, definidos según los criterios de Thomas⁶ (Tabla 1), atendidos en la sección de reumatología-inmunología pediátrica de un hospital general de comunidad de la ciudad de Buenos Aires, durante el período 2006-2009.

Se evaluaron variables demográficas, clínicas y de laboratorio en más de un episodio, número

a. Sección de Reumatología-Inmunología.

b. Servicio de Clínica Pediátrica del Departamento de Pediatría.

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Carmen De Cunto:
carmen.decunto@hiba.org.ar

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 26-3-10

Aceptado: 5-7-10

de recurrencias y respuesta al tratamiento. También se consideró el relato de los padres en cuanto a la capacidad de diferenciar estos cuadros febriles de otros.

Las variables continuas se analizaron con la prueba de Wilcoxon para variables pareadas. Se consideró significativo un valor p menor a 0,05. Se utilizó el programa estadístico STATA 8.0 (Texas, EE.UU.).

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y Protocolos de Investigación de la institución y se obtuvieron consentimientos por escrito para la recolección de datos.

RESULTADOS

Se incluyeron doce pacientes (siete varones y cinco niñas) con diagnóstico de PFAPA.

La mediana de edad al inicio de los síntomas fue 1,15 años (intervalo intercuartilo [IIC] 25-75: 0,65-3) y al diagnóstico 3 años (IIC: 1-7). La media de seguimiento fue de 18 meses (intervalo 0,6-5 años).

La media de peso y talla estuvo en los percen-

tilos 50 y 75 en todos los niños durante el seguimiento.

Dos pacientes refirieron antecedentes familiares de la misma enfermedad en uno de los padres y no se observó predominio de ninguna etnia.

Los episodios de fiebre no fueron estacionales, la media de duración fue de 4 días (DE 0,8). La media de temperatura máxima fue de 40°C (DE 0,6) y la mediana de episodios al año fue de 14 (intervalo 12-24).

Todos presentaron brotes a intervalos regulares con una duración media de 21 días (DE 9,3).

El cuadro clínico se caracterizó por faringitis (100%), adenopatías cervicales y submaxilares (83%), estomatitis aftosa no dolorosa (67%), dolor abdominal (42%) y mialgias (17%). Ninguno presentó otras manifestaciones.

Entre los estudios de laboratorio previos al tratamiento, sólo se observó alteración de la eritrosedimentación, que era significativamente más elevada en los episodios febriles ($p=0,03$) (Tabla 2). Los demás estudios complementarios, incluidos los por imágenes, fueron normales. Un paciente mostró adenitis mesentérica en la ecografía abdominal.

El diagnóstico de PFAPA fue realizado por el pediatra (siete pacientes), el reumatólogo (cuatro pacientes) y el inmunólogo (un paciente). La media de demora del diagnóstico fue 23 meses (intervalo 5-60). El diagnóstico presuntivo con el que se presentó la mayoría de los pacientes fue fiebre por infecciones recurrentes.

Todos los niños recibieron meprednisona (1-2 mg/kg/dosis) en 1-2 dosis únicas; nueve pacientes presentaron respuesta inmediata (desaparición de la fiebre) pocas horas después de la primera dosis y, en todos los casos, se extendió el intervalo entre las crisis (media del intervalo previo al trata-

TABLA 1. Criterios diagnósticos de PFAPA^a

I.	Fiebre periódica a intervalos regulares en niños de corta edad (< de 5 años).
II.	Síntomas constitucionales en ausencia de infección respiratoria con uno o más de los siguientes signos clínicos: <ol style="list-style-type: none"> Aftas orales Linfoadenopatías cervicales Faringitis
III.	Exclusión de neutropenia cíclica
IV.	Intervalos completamente asintomáticos entre episodios
V.	Normal crecimiento y desarrollo

TABLA 2. Media y desvío estándar de resultados de laboratorio durante los episodios febriles y afebriles de los pacientes con PFAPA

Datos de laboratorio	Afebril	Febril	Valor de p*
Hemoglobina g/dl	12,3 (1,1)	11,6 (1)	ns
Leucocitos/mm ³	9552 (2343)	10 677 (2719)	ns
Neutrófilos/mm ³	5514 (3156)	6437 (3454)	ns
Plaquetas/mm ³	325 416 (76 160)	317 585 (96 637)	ns
Eritrosedimentación mm/h	8 (5,8)	33 (16,4)	0,03
TGO UI/L	35,6 (8)	33,3 (9,8)	ns
TGP UI/L	17 (4,2)	17,5 (5,8)	ns

*Prueba de Wilcoxon para variables pareadas; ns: no significativo.

miento: 21 días [DE 9,3] y del postratamiento: 133 días [DE 98,7], $p=0,007$).

DISCUSIÓN

Nuestros pacientes se diagnosticaron de acuerdo con los criterios clínicos conocidos para PFAPA, muy sensibles pero poco específicos.⁶ Al igual que en otras series más numerosas^{7,8} hallamos mayoría de varones, con duración de los episodios febriles y periodicidad similares. En todos los relatos de los padres surge que reconocen estos episodios con certeza por la aparición de fiebre muy alta de comienzo abrupto y la periodicidad esperada, y que la diferenciaban de cuadros febriles de otra causa.

La edad de comienzo fue similar a la descripta por Tasher y cols.⁸ (media 1,9 años), pero menor a la referida por Feder y cols.⁷ (mediana 2,5 años). El diagnóstico se efectuó alrededor de 2 años después de iniciados los síntomas y, al igual que en las otras series, fue principalmente el pediatra quien lo realizó.

El síndrome PFAPA comparte la presencia de fiebre periódica con otras enfermedades asociadas con mutaciones genéticas.³ Se conoce que tanto la duración de la fiebre, como las aftas orales y las adenomegalias pueden estar presentes en todas ellas. La ocurrencia de fiebre a intervalos regulares también se ha observado en niños con deficiencia de mevalonato quinasa (síndrome de hiper IgD) y en algunos con fiebre mediterránea familiar.⁷

En nuestra serie, al igual que en otras,^{7,8} hubo síntomas asociados, como dolor abdominal y mialgias, que se han relacionado con una mayor probabilidad de tener un síndrome febril periódico de causa genética;³ no obstante, no encontramos artritis o *rash cutáneo*, presentes en estos síndromes. Gattorno y cols.⁹ proponen un puntaje (sensibilidad 82% y especificidad 72%) para diferenciar entre el PFAPA y los síndromes hereditarios. Menor edad al inicio, antecedente familiar de fiebre periódica, dolor torácico, dolor abdominal, diarrea y aftas orales fueron las variables asociadas con mayor probabilidad de tener un cuadro de origen genético.

Otros diagnósticos diferenciales de PFAPA incluyen la neutropenia cíclica y la infección por herpes recurrente.

Los pacientes con neutropenia cíclica¹⁰ presentan ciclos de fiebre cada 18-24 días y compromiso grave de la mucosa oral (úlceras profundas y dolorosas y gingivitis). Por definición, existe neutropenia y falta de respuesta a los corticoides.

Durante el período de neutropenia, los neutrófilos se mantienen en 200 células/mm³ durante 3-5 días, para luego elevarse a 2000 células por mm³.¹¹ Como los síntomas clínicos (fiebre, estomatitis y adenopatías) aparecen cuando la neutropenia ya está desapareciendo, es necesario realizar recuentos dos veces por semana durante los períodos afebriles hasta el inicio del nuevo episodio.

En cambio, los pacientes con PFAPA suelen presentar episodios febriles más espaciados, con pocas aftas, habitualmente no dolorosas, por definición no tienen neutropenia y responden rápidamente a los corticoides.

En cuanto a la infección herpética recurrente, puede tener síntomas prodrómicos o no, pero, a diferencia de los pacientes con PFAPA,¹² en la mucosa oral existen múltiples vesículas agrupadas en ramillete que confluyen y forman úlceras poco profundas muy dolorosas.

Los pacientes con PFAPA presentan discreta anemia, elevación del recuento de leucocitos y de la eritrosedimentación durante los episodios febriles.¹³ En nuestra serie, sólo la eritrosedimentación mostró una diferencia significativa entre los episodios febriles y los afebriles.

Una de las debilidades de este estudio fue no haber realizado estudios genéticos para descartar otros síndromes febriles periódicos, ya que algunas de las manifestaciones clínicas del PFAPA son similares a las de estos síndromes. No obstante, solicitamos IgD pensando en el síndrome de hiper IgD (deficiencia de mevalonato quinasa), aunque se sabe que una sola determinación no lo puede descartar totalmente, y no hallamos familias afectadas, excepto en dos casos, cuyos padres relataron haber tenido durante la infancia episodios similares a los de sus hijos, pero sin repercusión en la vida adulta. El 14% de los niños con PFAPA pueden tener antecedentes familiares de cuadros similares.³ Se ha publicado la presentación de PFAPA en dos familias chilenas con más de un hijo afectado y antecedentes del mismo cuadro en los padres.¹⁴ Hasta el momento de esta publicación, el seguimiento de nuestros pacientes no evidenció la aparición de otros signos o síntomas descriptos en los síndromes genéticos.

La evolución a largo plazo ha mostrado que la duración promedio del PFAPA es de 4,5 años.⁴ Las alternativas de tratamiento descriptas son: cimetidina (como tratamiento y profilaxis) con un 43% de respuesta, meprednisona (en una o dos dosis únicas de 1-2 mg/kg) eficaz en el 90% y la amigdalectomía, que ha demostrado ser eficaz en hasta el 86% de los pacientes. En un estudio pros-

pectivo, controlado y aleatorizado, Renko y cols. mostraron que los episodios de PFAPA desaparecieron en los 14 pacientes con amigdalectomía, pero también en 6 de los 12 pacientes sin intervención.¹⁵ Nuestros pacientes recibieron meprednisona y lograron la interrupción de la fiebre y la prolongación significativa de los intervalos entre los episodios febriles.

El PFAPA se plantea cada vez más en niños con cuadros febriles periódicos, pero todavía se demora en hacer el diagnóstico, se realizan estudios complementarios, a veces innecesarios, y se prolonga la sensación de angustia de los padres. La mayor difusión de series clínicas aumentará el conocimiento de los pediatras sobre esta entidad, a quienes los pacientes recurren en primer lugar.

Agradecimientos

A los Dres. Alberto Bressan, Cristina Catsicaris, Diego Faingold, Julián Llera, Arnaldo Ruty y Carlos Wahren por permitirnos incluir sus pacientes en la serie. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall GS, Edwards KM, Butter J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever. Pharyngitis and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
2. Marshall GS, Edwards KM, Butter J, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(9):658-659.
3. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics* 2009;124:e721-e728.
4. Long S. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). What it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999;135 (1):1-5.
5. 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(5):358-60.
6. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135(1):15-21.
7. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010;99(2):178-184.
8. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Chil* 2006;91(12):981-984.
9. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo MA, Pelagatti MA, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis & Rheum* 2008;58(6):1823-1832.
10. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyn A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39(2):89-94.
11. Long S. Distinguishing among prolonged, recurrent and periodic fever syndromes: approach of a pediatric infectious disease subspecialist. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:811-835.
12. Rioboo Crespo MR, Planells del Pozo P, Rioboo García R. Epidemiología de la patología de la mucosa oral más frecuente en niños. *Med Oral Patol Oral Circ Bucal* 2005;10(5):376-387.
13. Padeh S, Breziak N, Zemer D, Pras E, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135(1):98-101.
14. Valenzuela P, Majerson D, Tapia J, Talesnik E. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) in sibs. *Clin Rheumatol* 2009;28(10):1235-1237.
15. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, Saxen H, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007;151(3):289-292.

“Lo importante no es tener muchas ideas, sino la idea oportuna en cada caso.”

Juan Zorrilla de San Martín