RAYUELA

Faringitis no infecciosas: en que pensamos?

Dr Miguel F Galicchio
Inmunología Pediátrica
Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica
Hospital de Niños V J Vilela
Rosario

Paciente de 3 años y 5 meses, sexo masculino.

Ant perinatologicos : embarazo y parto: normales.
RNTPAEG. Pecho materno x 6 meses.
Vacunas completas y bien toleradas.

Ant familiares: tía materna con aftas bucales recurrentes.
Familia paterna originaria de Sicilia (Italia).

Ant personales:

Desde los 7 m cuadros de Virosis VAS recurrentes.

11 meses: SHU con buena evolución. Función renal normal.

1 a 2 años: recurrentes faringitis virales, siempre febriles.
No requirió ATB.

2 años: -Angina con placas y fiebre recurrentes.
-Duración de cada episodio: 3 - 5 días
-Varias veces tratamiento con ATB, que no modifican la evolución
-Exudados faríngeos x 5: (-). Algunas aftas bucales.
-Respuesta independiente del tto. ATB.
-Recurrencia de las crisis: cada 3 a 4 semanas
En una ocasión, ETI tratada con oseltamivir y ATB
Asintomático entre las crisis, desarrollo pondoestatural y psicomotor normal.

Laboratorio: Hto 36% Hb 11,8 g/l Plaq 330000
Leucocitos: 25200 (N 65 E 2 Ly 24 M 9)

Dosaje de IgG: 658 mg/dl
IgA: 222 mg/dl
IgM: 98 mg/dl
IgE: 12 UI/ml

Funcionalidad de anticuerpos ante tox tetánico y neumococo: N
Hepatograma normal, orina normal
VES, PCR: elevadas
C3 y C4: normal
Rx tórax: Normal, Rx MNP: Normal
Exudado faríngeo: Negativo, ASTO 50 (VN mayor 200)
Serología VEB, CMV: Negativos
FAN (-) FR (-)

Se asume como PFAPA y se indica tratamiento ante cada episodio

P eriodic
F ever
A phtous
P haryngitis
A denopathies

F iebre
P eriódica
A ftas
F aringitis
A denopatías

~~SINDROMES FEBRILES PERIÓDICOS~~

SINDROMES AUTOINFLAMATORIOS

- los síndromes autoinflamatorios, son un grupo de enfermedades de origen genético, que se caracterizan por episodios recurrentes, pero autolimitados de fiebre, asociados a otras manifestaciones sistémicas como artritis, serositis, exantemas o compromiso ocular.
- Debutan en la infancia, presentan ciclos de duración similar, con persistencia durante años, y de curso generalmente benigno.

PFAPA

Criterios de diagnóstico del síndrome PFAPA actualmente utilizado en niños:

1. Fiebres regularmente recurrentes con inicio a temprana edad (<5 años de edad), que ocurre en ausencia de infecciones del tracto respiratorio superior.

2. Uno al menos entre los siguientes síntomas:
A. estomatitis aftosa
B. linfadenitis cervical
C. faringitis

3. Exclusión de neutropenia cíclica.

4. Intervalo asintomático entre episodios.

5. Crecimiento y desarrollo normales.

2018: episodios cada 30-40 días que alternan aftas y fiebre.
Refiere dolor abdominal, mialgias esporádicas.
Hemogramas con leucocitosis y neutrofilia.
Anemia ferropénica
IgG 972 IgA 230 IgM 143 IgE 7 IgD 1
C3, C4, FAN (-)
Rx cavum y MNP: normales

FPAFA

Repuesta a corticoides VO.

Antecedentes familiares: Tío materno y tío paterno con anginas recurrentes en la infancia que desaparecieron tras amigdalectomía

Debido a intervalos de crisis cortos, se propone amigdalectomía

Tratamiento:

- Antitérmicos.
- CTC: prednisona, prednisolona 1 – 2 mg/kg/día hasta resolución fiebre.
- Amigdalectomía

FPAFA

Cuadro Clínico: PFAPA

- no infecciones progresivas recurrentes
- no compromiso infeccioso
- no compromiso crecimiento y desarrollo
- no enfermedad maligna

Laboratorio: leucocitosis
VES acelerada
Evaluación inmune normal

Table 1 Diagnostic/classification criteria for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome

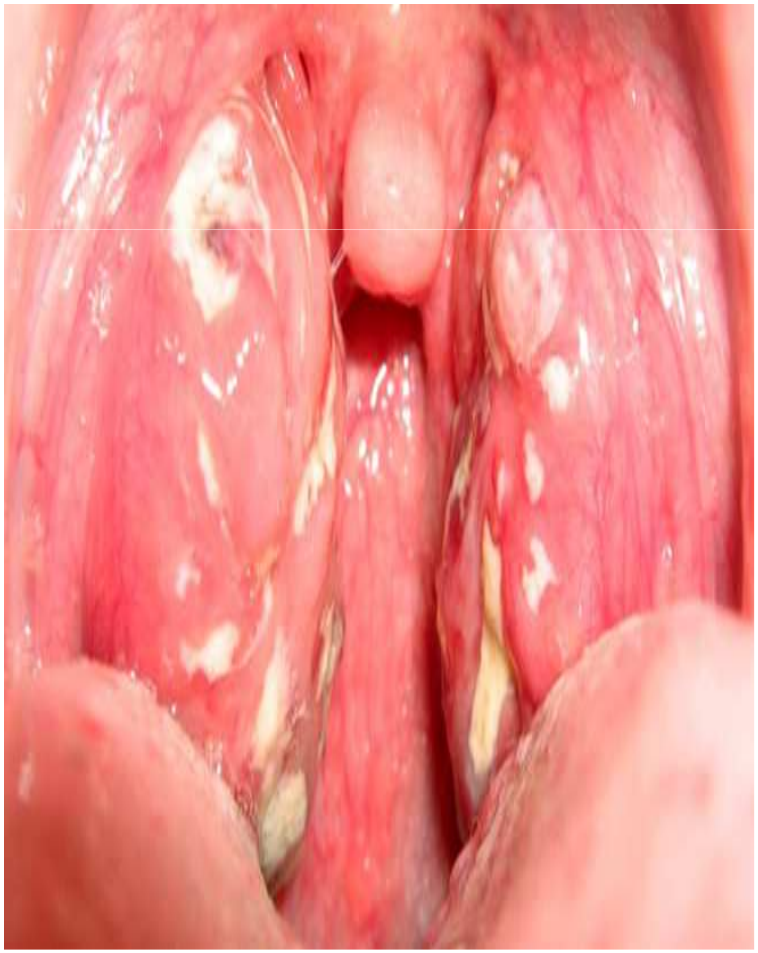
Criteria set	Modified Marshall's criteria	Criteria set by Vanoni et al.	Criteria set for adult PFAPA by Cantarini et al.
Reference number	[5]	[53]	[54]
Age at onset	<5 years of age	<6 years of age	No threshold mentioned*
Definition of "recurrent fever"	Regularly occurring fevers	Periodic fever for ≥6 months a. Daily fever of ≥38.5 °C (axillar) for 2–7 days b. ≥5 regularly recurring fever attacks with ≤2-month intervals	Recurrent fever
Symptoms	**≥1/3** Aphthous stomatitis Cervical lymphadenitis Pharyngitis	**≥1 in every episode; ≥2/3 in the majority of episodes** Aphthae Cervical adenitis Pharyngitis	Erythematous pharyngitis **and/or** cervical lymphadenitis
Inter-attack periods	Completely asymptomatic Normal growth and development	Full recovery Normal linear growth	Symptom-free
Exclusion	Cyclic neutropenia Upper respiratory tract infection	Infections Immunodeficiencies Cyclic neutropenia Other causes of recurrent fever	Infections (throat swab negative and antibiotic therapy ineffective) Autoimmune diseases Neoplastic diseases Monogenic AIDs Febrile polygenic AIDs

Gattorno M, et al. Ann Rheum Dis 2019;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215048

	Age at onset (median, y)	Duration of a fever flare	Duration of period (start to start)	Highe.st measured fever (mean, °C)	Pharyngitis at least sometimes, %	Adenitis at least sometimes, %	Aphthas at least sometimes, %
Thomas et al, 1999 (3) (n=96)	2.8	3.8 (3.5-4.1)	32	40.5	72	88	70
Feder & Salazar, 2010 (6) (n=105)	3.3 (89% <5y)	4.1 (2-7)	29.8 (14-50)		85	62	38
Førsvoll et al, 2013 (4) (=46)	0.9	4	25		83	93	45
Hofer et al, 2014 (7) (n=301)	1.7	4 (1-10)			90 (tonsillitis 38%)	78	57
Lantto et al, 2016 (5) (n=108)	2.7 (81%<5y)	4.1	27.6	39.3	60	53	27

- Inicialmente, se creía que PFAPA era un trastorno limitado a la infancia, pero se ha demostrado que también puede afectar pacientes no pediátricos a diferentes edades.

- En la mayoría de los niños, la enfermedad tiene una resolución espontánea, principalmente antes de la pubertad, pero en el 20% de los casos, la recuperación inicial es seguida por una nueva aparición de fiebre en la edad adulta.



Criterios de diagnóstico para **PFAPA** de inicio en adultos (mayores de 16 años):

1. Fiebre recurrente acompañada de:
A. faringitis eritematosa y / o
B. linfadenitis cervical

2. Aumento de los marcadores inflamatorios durante los ataques febriles.

3. Presencia de intervalos sin síntomas.

La exclusión de infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplásicas, y trastornos autoinflamatorios monogénicos y poligénicos también deben ser considerado obligatorio.

TRATAMIENTO EPISODIOS PFAPA

➢ **CORTICOIDES:** por episodio

Prednisolona o prednisona a la dosis de:
1 mg / kg de peso corporal (64%),
2 mg / kg (29%),
0,5 mg / kg(6%)
Betametasona a dosis de 0.1 a 0.2 mg / kg

- 80.8% remisión clínica de la fiebre dentro de las 24 h después de una dosis oral de prednisona en pacientes pediátricos.
- Los corticosteroides suprimen de manera efectiva un brote de PFAPA. La falta de respuesta en unas pocas horas debería traer dudas para el diagnóstico del síndrome PFAPA.
-Un estudio multicéntrico realizado en pediatría (n = 85) y adultos (n = 30) con síndrome de PFAPA mostró que **una sola administración de corticosteroides** (hasta 25 mg de prednisona) fue seguido por una resolución completa de síntomas en el 82% de los adultos, una respuesta menor si se compara a estudios pediátricos (99%)
- Una proporción significativa de los pacientes con PFAPA experimentan acortamiento de los períodos interfebriles después de comenzar el tratamiento con corticosteroides.

TRATAMIENTO PROFILACTICO PFAPA

- **COLCHICINA:** aprobado para el tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF). No se usa habitualmente en pacientes con PFAPA (necesidad de administración diaria).
  -Un ensayo controlado aleatorio en 18 niños con PFAPA reveló que el tratamiento con dosis 0.5 mg / día <5 años de edad, 1 mg / día entre 5 a 10 años, y 1.5 mg / día > 10 años, tuvieron significativamente menos fiebre ($p \leq 0.01$).
  -Se sugiere usar colchicina en niños con PFAPA atípico, que no mejoraron post amigdalectomía, y con predominio de aftas.

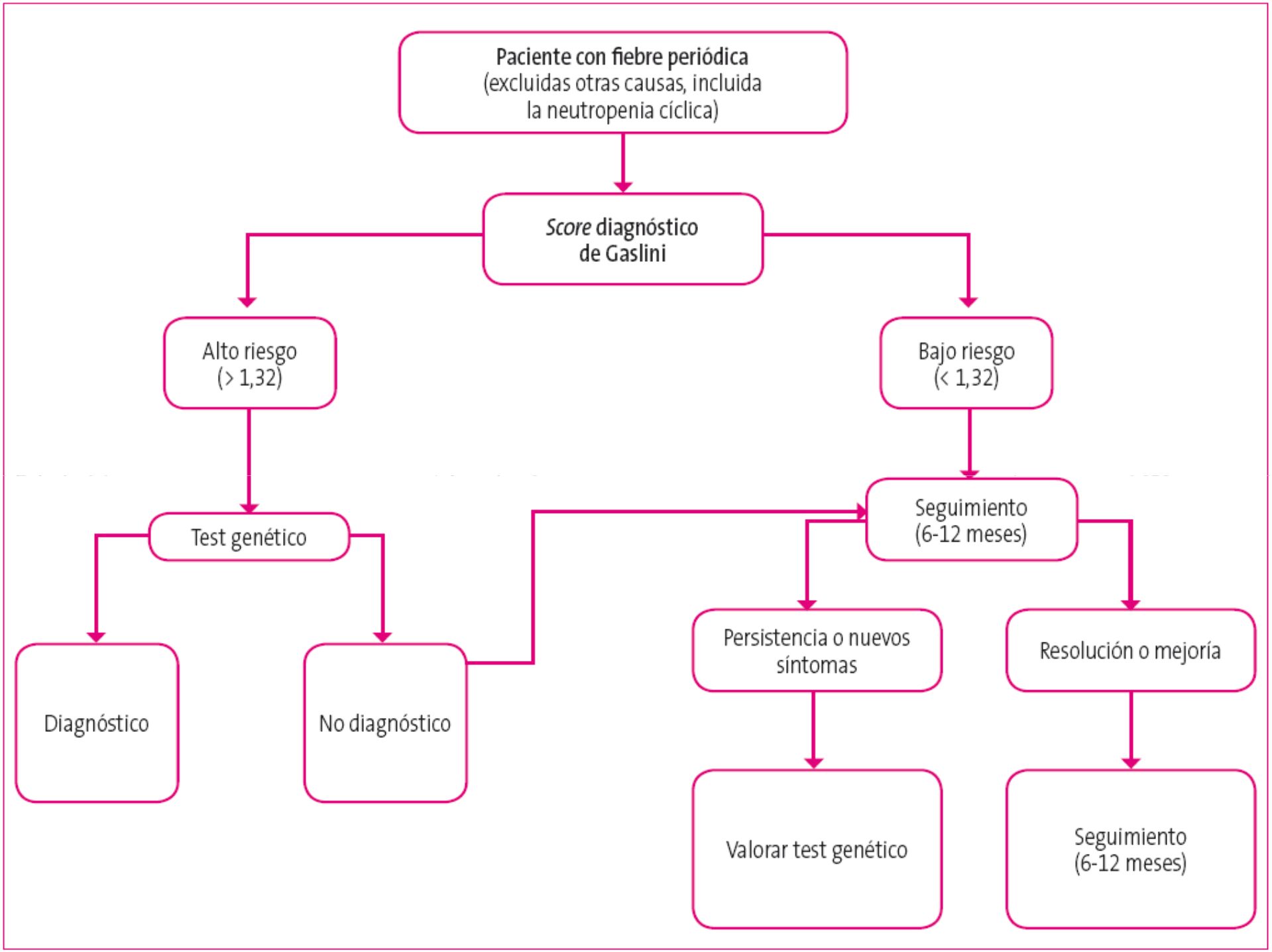
- **CIMETIDINA:** dosis pediatría (300 mg / día o 20 mg / kg) y dosis adultos (400–800 mg / día) con débil evidencia.

- **CIRUGIA:** metaanálisis realizado en 2010 por Peridis et al. demostró que la cirugía es un tratamiento válido para el PFAPA ($p < 0.001$), significativamente más efectivo que la cimetidina y antibióticos, mientras que una comparación del tratamiento con corticosteroides o la cirugía no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

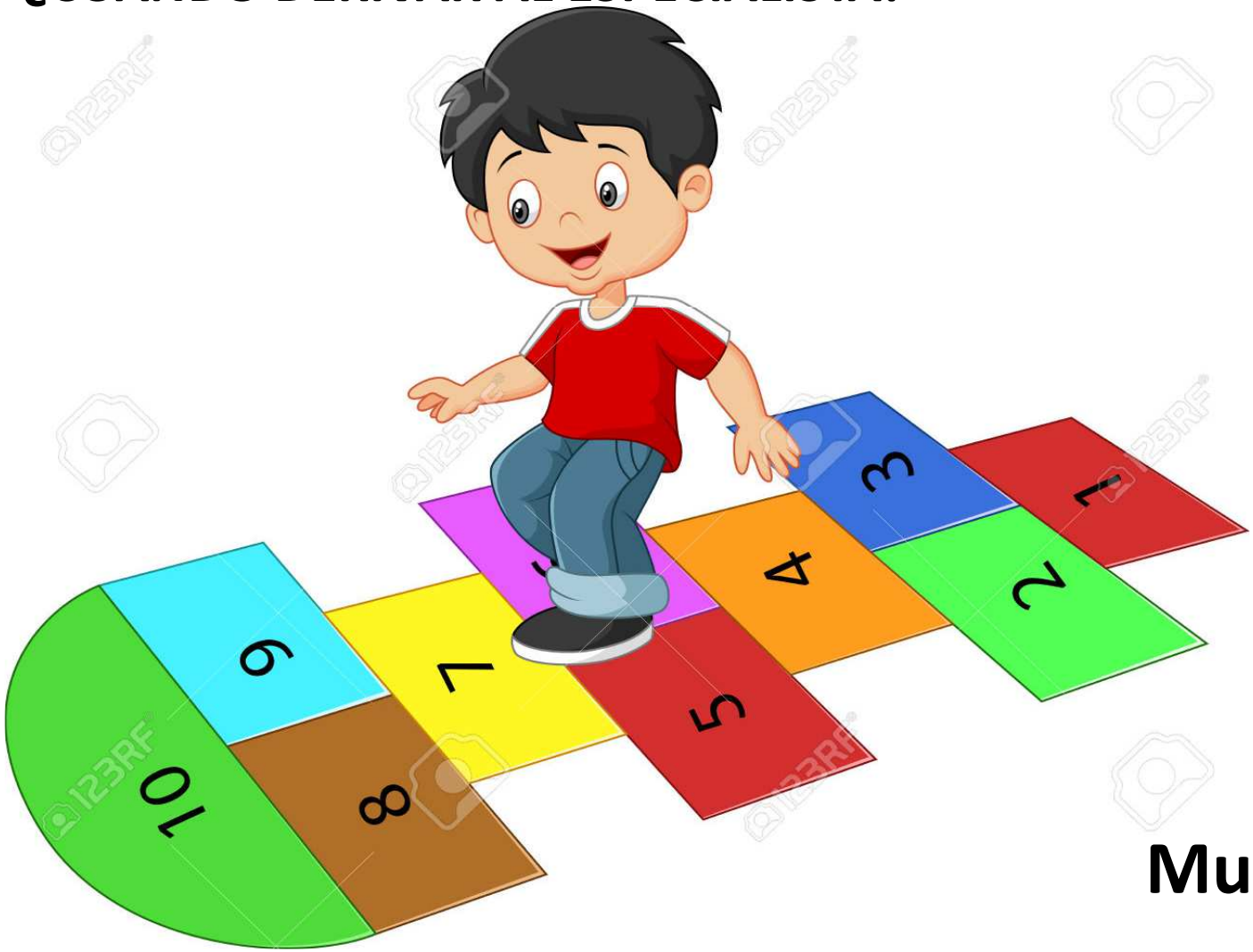
- **OTROS:** talidomida, anakinra, vitamina D

Clinical reumathology 2019 Jan;38(1):11-17. doi: 10.1007/s10067-018-4361-2.

Disease	Pathogenic features	Inheritance pattern	Gene	Ethnicity	Incidence in Northern Europe	Age of onset (y)	Period	Duration of attacks (days)	Clinical findings	Amyloidosis
PFAPA	Not known	Autosomal dominant?	Not known	Any	2.3/10 000 children up to 5 years	80% <5	Starting every 28 days	2-7	Regularly reoccurring episodes of fever, with or without pharyngitis, adenitis, aphthas	No
Cyclic neutropenia	Severe neutropenic phases	Autosomal dominant	ELANE	Any	<1/1 000 000		Usually about 21 days	3-6	Fever, pharyngitis, gingivitis, stomatitis, severe infections	
FMF	Inflammasomopathia	Autosomal recessive	MEFV	Mediterranean	<2.5/100 000	< 20	Once a week – a few times per year	1-3	Fever, serositis, erysipeloid erythema, abdominal or chest pain	Yes
TRAPS	Protein folding disorder	Autosomal dominant	TNFRSF1A	European	<1/500 000	< 20	Irregular	> 7	Periodic fever, abdominal pain and periorbital oedema, rash, splenomegaly	Yes
CAPS	Inflammasomopathia	Autosomal dominant/sporadic	NLRP3	European/any	1/360 000 (France)	< 1–20	Irregular	1–3 / continuous	Periods of low fever episodes, conjunctivitis, deafness, headache, nausea, rash, arthropathy	Yes/No
HIDS	Inflammasomopathia	Autosomal recessive	MVK	European	<1/1 000 000	< 1	Every 2-8 weeks	3–7	Fever, rash, adenopathy, serositis, vomiting, diarrhoea, headache, pharyngitis, aphthas	No


Paciente con fiebre periódica
(excluidas otras causas, incluida
la neutropenia cíclica)
Score diagnóstico
de Gaslini
Alto riesgo
(> 1,32)
Bajo riesgo
(< 1,32)
Test genético
Diagnóstico
No diagnóstico
Seguimiento
(6-12 meses)
Persistencia o nuevos
síntomas
Resolución o mejoría
Valorar test genético
Seguimiento
(6-12 meses)

¿ES CONTAGIOSA?
¿ES UNA ENFERMEDAD HEREDITARIA?
¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD?
¿ES LA ENFERMEDAD IGUAL EN TODOS LOS NIÑOS?
¿CUANDO DERIVAR AL ESPECIALISTA?



Muchas Gracias