

# *Síndrome PFAPA (Fiebre Periódica, Adenitis Faringitis y Estomatitis Aftosa)*

*Marcelo Silber*

La mayoría de los médicos ya se encontraron con niños que presentan infecciones recurrentes de la cavidad oral en especial faringitis, estomatitis y fiebres altas en episodios que duran de tres a cinco días. Lo que mas llama la atención en estos pacientes es que, independiente del tratamiento instituido (antibióticos, corticosteroides, anti inflamatorios no hormonales), dos cosas invariablemente ocurren: la primera es que ellos mejoran y la segunda es que en aproximadamente un mes o un mes y medio después, la enfermedad reaparece.

El tema de las fiebres periódicas preocupa a los médicos hace mucho tiempo. Reinmann, en 1948, en un estudio pionero escrito en el JAMA, describió cerca de cincuenta niños portadores de fiebre periódica, dolor abdominal recurrente, lesiones de la orofaringe, particularmente la estomatitis algunas de ellas, también con altragia y algunas de ellas con neutropenia. En verdad, Reinmann, estaba describiendo dos tipos de niños: los niños portadores del síndrome y los niños portadores de neutropenia cíclica.

En 1984, Van der Meer describió un síndrome, otra entidad que causaba la fiebre periódica en la infancia, que es el síndrome Hiper IgD, que ocurre en pacientes de ascendencia holandesa, mas raramente en los franceses y alemanes. Son niños con pródromos abdominales importantes como diarrea, nauseas, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, fiebre periódica y esplegomenalia.

En 1987, un grupo de pediatras de la Universidad de Connecticut describieron a niños que eventualmente serian portadores del síndrome de Marshall o PFAPA. Estos niños serian portadores de fiebre periódica con lesiones recurrentes de adenitis cervical, estomatitis y faringitis.

Padeh, Brezniack y Zemer, en un estudio con veintiocho niños israelitas sugirieron que las siglas PFAPA seria una súper infección: el inicio, siempre en las edades comprendidas menores de cinco años, la diversidad étnica de los casos, la disminución de las crisis con el uso del corticoide y la cura de algunos casos después de la amigdalectomia. Por otro lado, la presencia de estomatitis aftosa la duración del síndrome, la respuesta al corticoide y el periodo íter crítico asintomático hablarían a favor de una desregulación del sistema inmunológico.

## **Criterios de inclusión diagnóstica**

En 100% de los casos los niños comienzan a tener episodios febriles recurrentes, antes de los cinco años de edad. Esa fiebre, dura aproximadamente cinco días,

nunca menos de tres y raramente más que siete, acompañándose de estomatitis aftosa en 80% de los casos. Estas estomatitis ocurren principalmente en la región anterior de la boca, haciendo, entonces, una distinción con la herpangina y en general no lesionan la encía. Con esto podemos excluir también la estomatitis herpética en las encías. Las lesiones en general son pequeñas, inferiores a tres milímetros, pudiéndose excluir también la enfermedad de Behcet. El 75% de las veces estos niños, en las crisis recurrentes, son portadores de una adenitis cervical, ganglios pequeños, en las cadenas cervicales superiores que son móviles indoloras y son los últimos en desaparecer. La faringitis se encuentra en 90% de estos niños, con una hiperemia difusa de todo el paladar y las amígdalas.

Es importante en la caracterización de los niños con el síndrome PFAPA la exclusión de los otros síndromes periódicos como son: la Fiebre Familiar del Mediterráneo, la Hiper IgD, la artritis reumatoide juvenil, la enfermedad de Behcet, y otras. Talvez el diagnóstico diferencial mas importante, sea la neutropenia cíclica, en aquellos niños que presentan fiebres recurrentes, en un período mas o menos parecido con los niños con el síndrome PFAPA, pero con la diferencia muy marcada. En primer lugar, el niño parece realmente enfermo, en los episodios y en la recurrencia de las crisis, lo que lleva a un atraso en el desarrollo pondero estatural de los niños. Los niños portadores del síndrome PFAPA tienen un periodo ínter crítico asintomático entre un episodio y otro y entre estos ella queda bien y presenta un crecimiento desarrollo normal.

### **Exames de laboratorios**

Se deben realizar hemogramas seriados. Talvez esa sea la mayor dificultad en el diagnóstico, pues la madre rechaza en someter a su hijo a hemogramas seriados. Esto es fundamental para excluir la neutropenia cíclica.

Se debe hacer la evaluación de las inmunoglobulinas séricas, la velocidad de hemo sedimentación, anticuerpo anti núcleo (factor anti núcleo - FAN) y proteína C reactiva. Las pruebas de fase aguda normalmente son normales, la velocidad de hemo sedimentación es baja, la proteína C reactiva invariablemente es inferior a diez (10). En cuanto al FAN (debemos recordar que en artritis reumatoidéa juvenil sistémica el FAN esta elevado) solamente en 20% de los casos del síndrome PFAPA se presenta positivo, sin embargo aunque el FAN estuviera negativo la velocidad de erito sedimentación y la proteína C reactiva se encuentran elevados.

Es importante la serología para citomegalovirus, herpes y virus Epstein-Barr en por lo menos un episodio.

Se debe realizar también cultivo de la secreción de las amígdalas en por lo menos dos episodios distintos no secuenciales.

### **Diagnósticos diferencial**

Las tres principales enfermedades que deben ser excluidas son neutropenia cíclica, la Fiebre Familiar del Mediterráneo y la Hiper IgD.

En la neutropenia cíclica la fiebre también comienza antes de los cinco años, la duración de los episodios febriles es razonablemente parecida en los niños con síndrome PFAPA, solo que no hay en general adenomegalia cervical pero si, ocurre esplenomegalia. Los niños portadores de neutropenia cíclica tienen

lesiones muy dolorosas que no dejan libre las encías. Con la recurrencia de las crisis de neutropenia cíclica en general hay pérdida de los dientes y periostitis y periodontitis muy importantes.

Una causa de fiebre periódica en la infancia que debe ser siempre excluida es la Fiebre Familiar del Mediterráneo. La Fiebre Familiar del Mediterráneo puede comenzar antes de los cinco años. Puede comenzar en la infancia, adolescencia o hasta en el adulto joven. Generalmente acomete a los judíos, turcos, armenios y árabes y se manifiesta con fiebre recurrente y una poliseritis principalmente peritonitis y pleuritis y es una de las principales causas de una apendisectomía negativa. En general los niños portadores de Fiebre Familiar del Mediterráneo mejoran con colchicina.

En el síndrome Hiper IgD, la fiebre comienza invariablemente antes del año de edad, el niño tiene una fiebre recurrente, sin embargo presenta signos sistémicos más importantes. Además de la faringitis, adenitis y estomatitis ellos pueden tener un *rash* petequial macular y también una serositis generalizada.

### **Tratamiento**

En los niños que presenten fiebres recurrentes y llenan los criterios de Marshall para el diagnóstico, se debe iniciar el tratamiento. El tratamiento preconizado es la prednisona en la dosis de uno a dos miligramos por kilo por día mantenida por tres a cinco días. En general, cuando el niño responde a la prednisona hay una mejoría después de la segunda dosis. El único lado negativo del tratamiento con corticoides es que el puede abreviar el intervalo entre las crisis. Thomas, Feder y Marshall estudiando 94 niños portadores del síndrome en los Estados Unidos, encontraron como complicación apenas el síndrome de Cushing en un caso, por el uso obviamente erróneo del corticoide y perforación intestinal en un niño.

En los niños que no responden al corticoide la segunda opción es la cimetidina. La cimetidina indica ser un regulador inmunológico que aumenta la producción de interferón y modula la liberación de citosinas y del factor quimiotáctico de los neutrófilos y debe ser usada en la dosis de veinte a cuarenta miligramos por día divididos en una o dos tomas por seis a ocho meses.

La amigdalectomía también puede ser preconizada principalmente cuando hay predominio de la hipertrofia.

Todo niño que presente fiebres periódicas, acompañadas de estomatitis, adenitis cervical o faringitis puede tener el síndrome PFAPA. Debe excluirse todas las otras causas de fiebre periódica en la infancia y una vez concluido el diagnóstico debe iniciarse el tratamiento con el objetivo de disminuir la recurrencia de las crisis y mejorar la calidad de vida del niño y disminuir también la ansiedad familiar.

**Lecturas recomendadas**

1. Reinmann HA. Periodic disease: periodic fever, periodic abdominalgia, cyclic neutropenia, intermittent arthralgia, angioneurotic edema, anaphylactoid purpura and periodic paralysis. *JAMA* 1949;141:175-83.
2. Ver der Meer JWM, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meijer CLMJ, Lobbato S, Van Furth R. Hiperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984;1:1087-90.
3. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livnrh A, Langarevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH. Periodic fever, aphtous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999 Jul;135(1):1-5.
4. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
5. Drenth JPH, van der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345:1748-57.