

# *Síndrome PFAPA (Fiebre Periodica, Adenitis, Faringitis, Estomatitis Aftosa) Conociendo una Enfermedad Auto-Inflamatoria*

*Marcelo Silber*

## **Introducción**

La mayoría de los médicos ha visto pacientes que presentan infecciones recurrentes de la cavidad oral, en especial faringitis, estomatitis y también fiebre alta en episodios que duran de 03 a 05 días. Lo que más llama la atención en esos pacientes es que independientemente del tratamiento instituido (antibióticos, corticosteroides, anti-inflamatorios no hormonales), dos cosas invariablemente ocurren: la primera es que esos niños mejoran y la segunda es que aproximadamente un mes o un mes y medio después, la enfermedad reaparece.

El tema de las fiebres periódicas preocupa a los médicos desde hace mucho tiempo. Reinmann, en 1948, en un estudio pionero en el JAMA, describió cerca de 50 niños portadores de fiebre periódica, dolor abdominal recurrente, lesiones de la orofaringe, particularmente estomatitis, algunas de ellas con artralgia y algunas de ellas con neutropenia. En verdad, Reinmann estaba describiendo dos tipos de niños: los niños portadores de PFAPA y los niños portadores de neutropenia cíclica.

En 1984 Van der Meer describió un síndrome, otra entidad causadora de fiebre periódica en la infancia, que es el síndrome de hipergamaglobulinemia D, que ocurre en pacientes de ascendencia holandesa, más raramente en la francesa o alemana, y estos niños presentan pródromos abdominales importantes como diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, fiebre periódica y esplenomegalia.

En 1987, el grupo de pediatría de la Universidad de Connecticut describió un grupo de niños que eventualmente serían portadores del Síndrome de Marshall o PFAPA. Estos niños presentaban cuadros de fiebre periódica con lesiones recurrentes de adenitis cervical, estomatitis y faringitis.

Padeh, Brezniak y Zemer en un estudio con 28 niños de Israel sugirieron que el Síndrome PFAPA sería una superinfección, debido: al inicio del cuadro siempre en edades inferiores a los 5 años, a la diversidad étnica de los casos, a la disminución de las crisis con el uso del corticóide y a la curación de algunos casos después de una amigdalectomía. Por otro lado, la presencia de estomatitis aftosa, la duración del Síndrome, la respuesta al corticóide y el período intercrítico asintomático hablan a favor de una desregulación del sistema inmunológico.

### **La clave inmunológica – una enfermedad auto-inflamatoria**

El síndrome PFAPA pertenece al grupo de las molestias auto-inflamatorias. Su patogénesis se asienta en la activación del sistema inmune, independientemente de la presencia de antígenos-anticuerpos.

Las proteínas sintetizadas y secretadas por los linfocitos T, B y NK (*natural killer*) son conocidas como citocinas, siendo que varias de ellas recibieron la nomenclatura de Interleucinas (ILs). Estas proteínas tienen la capacidad de actuar de modo local y/o sistémico para promover y facilitar la diferenciación y la proliferación de las células del sistema inmune.

Stojanov, Hoffmann, Kery y cols., en 2006, estudiando el perfil de las citocinas en 40 niños con PFAPA encontraron un aumento en el nivel sérico de las citocinas pró-inflamatorias (IL-1 beta, IL-2, IL-12, INF-gama) en los episodios febriles, acompañado de una disminución del nivel sérico de las citocinas anti-inflamatorias (IL-4, IL-6, IL-10). En los períodos intercríticos los niños portadores de PFAPA presentan niveles más elevados de citocinas pró-inflamatorias y reguladoras de la migración de los linfocitos tales como (IL-1, IL-2, IL-8, TNF-alfa y gama). Estos hallazgos sugieren una clave inmunológica para este síndrome, con la presencia de una compleja desregulación del sistema inmunológico. En los próximos años, se espera llegar a la identificación de los mecanismos moleculares y eventualmente genéticos envueltos en el síndrome PFAPA y en las demás fiebres periódicas de la infancia.

### **Criterios de inclusión diagnóstica**

Con base en los criterios de Marshall, en 100% de los casos, los niños comienzan a tener episodios febriles recurrentes, antes de los 5 años de edad. Esa fiebre, dura aproximadamente 5 días, nunca menos que 3 y raramente más que 7, y está acompañada de estomatitis aftosa en 80% de los casos. Estas estomatitis ocurren principalmente en la región anterior de la boca, haciéndose una distinción con la herpangina y, en general, no se presentan en la encía, con esto podemos excluir la gingivoestomatitis herpética también. Las lesiones son pequeñas generalmente, inferiores a 3 milímetros, pudiéndose excluir también la enfermedad de Behcet. En 75% de los casos, esos niños, en las crisis recurrentes, son portadores de una adenitis cervical, ganglios pequeños, en las cadenas cervicales superiores, móviles, indoloras y son los últimos a disminuir. La faringitis se asocia en el 90 % de esos niños con una hiperemia difusa de todo el paladar y de las amígdalas.

En la caracterización de los niños con PFAPA es importante la exclusión de los otros síndromes periódicos, como la Fiebre Familiar del Mediterráneo, la Hiperglobulinemia D, artritis reumatóide juvenil, la Enfermedad de Behcet y otras. Tal vez el diagnóstico diferencial más importante sea la neutropenia cíclica, en la que los niños presentan fiebres recurrentes, en un período más o menos parecido con los niños con PFAPA, pero con una diferencia muy marcante. En primer lugar, el niño parece realmente enfermo durante los episodios y la recurrencia de las crisis lleva a un atraso en el desarrollo pondero-estatural de esos niños. Los niños portadores de PFAPA tienen un período intercrítico asintomático, y entre un episodio y otro están bien y presentan un crecimiento y desarrollo normal.

**Exámenes de laboratorio**

Deben ser efectuados hemogramas seriados. Tal vez sea esta la mayor dificultad en el diagnóstico, porque la madre rehusa someter al niño a hemogramas seriados. Esto es fundamental para la exclusión de la neutropenia cíclica.

Se debe medir el nivel de inmunoglobulinas séricas, velocidad de eritrosedimentación, factor antinúcleo (FAN) y proteína C reactiva. Las pruebas de fase aguda generalmente son normales, el VHS es bajo, la proteína C reactiva invariablemente es inferior a 10. El FAN está también normal recordando que en la artritis reumatoide juvenil sistémica solo en un 20% se presenta positividad pero aun cuando sea negativo el VHS y la proteína C reactiva se encuentran elevados.

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

Se deben realizar cultivos de la secreción de las amígdalas por lo menos en 2 episodios diferentes, no seguidos.

**Diagnóstico diferencial**

Las 3 principales enfermedades que deben excluirse son la Neutropenia Cíclica, la Fiebre Familiar del Mediterráneo y la Hipergamaglobulinemia D.

En la neutropenia cíclica la fiebre también comienza antes de los 5 años, la duración de los episodios febriles es razonablemente parecida en el niño con PFAPA, solo que no hay, en general adenopatía cervical pero sin la presencia de esplenomegalia. Los niños portadores de neutropenia cíclica, tienen lesiones muy dolorosas y que se presentan también en la encía. Con la recurrencia de las crisis de neutropenia cíclica, generalmente hay caída de algunos dientes y periodontitis y periodontitis muy importantes.

Una causa de Fiebre Familiar, fiebre periódica en la infancia, que debe ser siempre excluida, es la Fiebre Familiar del Mediterráneo. La Fiebre Familiar del Mediterráneo puede que no se empiece antes de los 5 años. Puede comenzar en la infancia, adolescencia o inclusive en el adulto joven. Generalmente en los judíos, turcos, armenios y árabes y se manifiesta con fiebre recurrente y una poliserositis, principalmente peritonitis y pleuritis, y es una de las principales causas de apendicectomía blanca. En general los niños portadores de Fiebre Familiar del Mediterráneo mejoran con el uso de colchicina.

En el síndrome Hiper IgD la fiebre comienza invariablemente antes del 1 año de vida, el niño tiene una fiebre que es recurrente, sin embargo presenta signos sistémicos más importantes. Además de la faringitis, adenitis y la estomatitis, puede presentar un erupción petequial macular y también una serositis generalizada.

**Tratamiento**

Después de verificar que el niño presenta fiebre recurrente y los criterios de Marshall para el diagnóstico, se debe iniciar el tratamiento. Este se basa en el uso de la prednisona, en la dosis de 1 a 2 mg por kg por día, por 3 a 5 días. En general, cuando el niño responde al uso de la prednisona, hay una mejoría después de la segunda dosis. El único lado negativo del tratamiento con corticoides es que este parece abreviar el intervalo entre las crisis. Thomas, Feder e Marshall estudiando 94 niños portadores del Síndrome, en los Estados Unidos, encontraron como complicación solo un Síndrome de Cushing, por uso

obviamente errado del corticoide y un caso de perforación intestinal en un niño. En los niños que no responden al uso de corticoide, la segunda opción es la cimetidina. La cimetidina parece ser un regulador inmunológico que aumenta la producción de interferón y modula la liberación de citoquinas y del factor quimiotáctico de los neutrófilos, en la dosis de 20 a 40mg/día divididos en 1 o 2 tomas y debe utilizarse por 6 a 8 meses.

Se ha preconizado la realización de la amigdalectomía principalmente cuando hay un predominio de la hipertrofia.

Por lo tanto, todo niño que presente fiebres periódicas, asociadas a estomatitis, adenitis cervical o faringitis, puede tener PFAPA. Excluyéndose las otras causas de fiebres periódicas en la infancia y una vez concluido el diagnóstico, se inicia el tratamiento con el objetivo de disminuir la recurrencia de las crisis y mejorar la calidad de vida, disminuyendo 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, aphthous 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.
6. Stojanov S, Hoffmann F, Kery A, Renner ED. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw* 2006 Jun;17 (2):90-7