

TRABAJO FIN DE GRADO. 6º MEDICINA.

**TÍTULO: “SÍNDROME PFAPA EN  
NIÑOS. REVISIÓN DE CASOS EN LA  
CONSULTA DE ATENCIÓN  
PRIMARIA Y REUMATOLOGÍA  
INFANTIL”**



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**AUTOR:** ISMAEL FUENTES BARÓN

**TUTORA:** ANA MARÍA ALONSO RUBIO

CENTRO DE SALUD PARQUE ALAMEDA, COVARESA

VALLADOLID SUR

CURSO ACADÉMICO 2020-2021

# ÍNDICE

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1. RESUMEN .....                  | 3  |
| 2. INTRODUCCIÓN.....              | 4  |
| 2.1 CLÍNICA .....                 | 4  |
| 2.2 FISIOPATOGENIA .....          | 5  |
| 2.3 DIAGNÓSTICO .....             | 5  |
| 2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ..... | 7  |
| 2.5 TRATAMIENTO .....             | 8  |
| 3. JUSTIFICACIÓN.....             | 9  |
| 4. OBJETIVOS.....                 | 10 |
| 5. POBLACIÓN Y METODOS .....      | 10 |
| 6. RESULTADOS.....                | 11 |
| 7. DISCUSIÓN .....                | 13 |
| 8. CONCLUSIONES.....              | 17 |
| 9. BIBLIOGRAFÍA .....             | 17 |
| 10. ANEXOS .....                  | 20 |
| 11. PÓSTER.....                   | 22 |

## 1. RESUMEN

- **Introducción.** El Síndrome de PFAPA (Fiebre Periódica, Adenopatías, Faringitis y Aftas) es la patología más frecuente dentro de las enfermedades que cursan con fiebre periódica. Apenas hay estudios sobre él porque es probable que se infradiagnostique por su confusión con cuadros infecciosos. Un diagnóstico adecuado es necesario de cara a mejorar la calidad de vida del paciente y optimizar los tratamientos antibióticos.

- **Objetivos.** Describir variables epidemiológicas, clínica, periodicidad y tratamiento de episodios en niños diagnosticados de Síndrome de Pfapa, también por sexo.

- **Población y métodos.** Se trata de un estudio descriptivo transversal de una serie de casos de niños y niñas menores de 14 años desde la consulta de atención primaria (n=7) y especializada de hospital (n=6). Los datos se obtuvieron desde las historias clínicas a través de Jimena y Medora y se realizó análisis estadístico descriptivo en Excel.

- **Resultados.** La edad media de inicio es de (M) 4.31 años ( $DS\pm 3.52$ ) y presentan de media (M) 16.77 episodios ( $DS\pm 14.19$ ). Los varones presentan más episodios con una media (M) de 23 ( $DS\pm 21.14$ ) y la edad de inicio es más tardía con una media (M) de años de 5.2 ( $DS\pm 4.87$ ) en relación a las niñas con una M de 3.75 ( $DS\pm 2.6$ ). Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (85%), afectación faringoamigdalara (92%) y adenitis cervical (54%). Se trataron con antibioterapia un 60% de los pacientes. Solo en dos ocasiones se realizó amigdalectomía respondiendo 100% de los pacientes al tratamiento con corticoides.

- **Conclusiones.** Los datos de edad de inicio antes de los 5 años, periodicidad de media mensual y eficacia del tratamiento corticoideo en nuestra población son similares a otras series. Aún es probable que se infradiagnostique confundiendo con otras patologías. En un futuro sería interesante realizar formación en sanitarios en este tipo de patología autoinflamatoria de cara a diagnosticar precozmente el síndrome mejorando la calidad de vida del paciente y poder hacer estudios más amplios.

- **Palabras clave.** PFAPA, enfermedades autoinflamatorias, niños, fiebre periódica, corticoides.

## 2. INTRODUCCIÓN

El síndrome PFAPA; cuyo acrónimo engloba los síntomas cardinales de la Enfermedad en inglés "Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy", fue descrito por primera vez por Marshall en 1987 y denominado con dicho acrónimo dos años después de su descripción(1).

El síndrome PFAPA es una patología que representa un reto diagnóstico debido a su asociación habitual con fiebre e infección (2), además, existe una gran cantidad de enfermedades que cursan como un síndrome febril recurrente(3)

El debut de la sintomatología en la mayoría de estos síndromes comienza en edad pediátrica , considerándose la enfermedad autoinflamatoria más frecuente en niños en gran parte del mundo, aunque presenta una tendencia a la autorresolución con el paso prolongado de los años(4). Suele acompañarse de elevación de los reactantes de fase aguda, una deficiente respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos o antitérmicos y una clara mejoría clínica a la administración de prednisona(4).

### 2.1 CLÍNICA

La clínica suele comenzar antes de los 5 años. No parece haber una mayor predisposición en ningún grupo étnico, distribución geográfica o género. El síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (PFAPA) forma parte del grupo de enfermedades autoinflamatorias multifactoriales (SIA) y provocan brotes espontáneos de inflamación que surgen cada 3 a 8 semanas sin síntomas precoces y duran de 3 a 6 días basados en fiebre y otras manifestaciones clínicas. Los pacientes están asintomáticos entre los brotes inflamatorios y febriles.

El marco clínico se basa en fiebre que puede llegar a superar los 40°C con mala respuesta a los antitérmicos habituales, acompañado de la clínica habitual ya comentada y en menor proporción dolor abdominal, cefalea, náuseas, artralgia y manifestaciones cutáneas(4).

En ocasiones; la clínica adenopática, estomatosa y de faringitis con cultivos virales y bacterianos negativos, se asocia a amigdalitis exudativa.

Excepcionalmente se han descrito casos de encefalitis aséptica recurrente (5).

## 2.2 FISIOPATOGENIA

Aunque la patogenia aún se está investigando, los estudios clínicos indican que podría estar relacionada con una respuesta inmune innata inmadura (6).

Al igual que en otros síndromes de fiebre periódica, existe una alteración inmunitaria, detectando una elevación de interferón (IFN), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) por activación de las células de la inmunidad innata a través de los linfocitos Th1 ; así como la supresión de la respuesta Th2 durante los episodios febriles(5).

Muchos artículos y ensayos clínicos sostienen una pobre justificación de mutaciones en genes responsables de los síndromes hereditarios de fiebre recurrente como la etiología del PFAPA. Solo se encontraron unas pocas variantes raras, pero su frecuencia en los pacientes con PFAPA fue similar a las observadas en la población general y algunos de estos cambios no se asociaron con el fenotipo.

La ausencia de un rasgo monogénico claro indica una herencia heterógena, poligénica o compleja del síndrome PFAPA. Actualmente, no hay pruebas sólidas que apoyen la asociación entre los genes que confirman el PEF hereditario y la etiología del PFAPA.

La mayoría de las variantes identificadas de NLRP3 y MEFV son mutaciones de baja penetrancia o polimorfismos benignos y su relevancia para la patogénesis de PFAPA es incierta(7)

Por todo ello, respecto al origen genético del síndrome parece que variaciones de genes relacionados con Inflamasomas, principalmente en NLRP3 y MEFV en varias cohortes de PFAPA, pueden contribuir a un posible efecto funcional en la patogenia de PFAPA(6).

## 2.3 DIAGNÓSTICO

Es posible que la enfermedad sea más común de lo que originalmente se ha pensado(8).

Su diagnóstico se recoge por criterios fundamentalmente clínicos y por la exclusión de otras patologías similares. Actualmente su diagnóstico se define por los criterios de Marshall modificados por Thomas et al en 1999, aunque el poder de estos criterios continúa siendo limitando ya que recogen una alta sensibilidad pero una reducida especificidad (**Tabla 1**)(9).

|   |
|---|
| Fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años   |
| Síntomas sin cuadro catarral con al menos uno de: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estomatitis aftosa</li> <li>- Adenitis cervical</li> <li>- Faringitis</li> </ul> |
| Exclusión de neutropenia cíclica  |
| Ausencia de síntomas entre episodios  |
| Crecimiento y desarrollo normales   |

**Tabla 1.** *Criterios diagnósticos de Thomas et al de síndrome PFAPA.*

La falta de crecimiento y desarrollo normal de los pacientes afectados que no recoge los criterios diagnósticos de Thomas et al no es aplicable a los pacientes con PFAPA de inicio en la edad adulta.

En este contexto, Padeh et al. empleó un conjunto de criterios de inclusión válidos tanto para niños como para pacientes adultos (**Tabla 2**)(4).

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre cada mes o fiebre cíclica en cualquier grupo de edad</li> <li>• Amigdalitis exudativa con cultivo negativo</li> <li>• Linfadenitis cervical</li> <li>• Estomatitis aftosa</li> <li>• Período entre episodios completamente asintomático</li> <li>• Rápida respuesta a una dosis de corticosteroides</li> </ul> |
| <b>El diagnóstico del síndrome de PFAPA requiere la presencia de todos los criterios</b>   |

**Tabla 2.** *Criterios diagnósticos del síndrome de PFAPA (Padeh et al).*

El síndrome PFAPA no parece ser hereditario, es autolimitado y de etiología genética desconocida. Por todo ello, la incidencia inicial y real del síndrome PFAPA es desconocida, debido a la escasez de estudios poblacionales publicados. Provocan una subestimación diagnóstica de dicha patología(10).

En los exámenes de laboratorio es frecuente encontrar neutrofilia, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y elevación de IgG, IgA e IgM. En ocasiones puede aparecer también una moderada elevación de la IgD (muy por debajo de la presente en el síndrome de hiper IgD). El estudio analítico ayuda a establecer fácilmente el diagnóstico diferencial con la neutropenia cíclica.(5)

#### 2.4 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El PFAPA no es una patología bien definida y entra en el diagnóstico diferencial de fiebres periódicas heredadas, como la fiebre mediterránea familiar (FMF), el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) y el déficit de mevalonato quinasa (MKD), cuyo gen causal está bien definido. Al ser patologías con tratamientos específicos y con resultados a largo plazo, es necesario identificar mutaciones en genes asociados a estas enfermedades para evitar terapias biológicas innecesarias(11).

En el diagnóstico diferencial habría que incluir todos los procesos autoinflamatorios que cursen con fiebre recurrente, como la fiebre mediterránea familiar, el síndrome de hiper- IgD, la neutropenia cíclica y las variantes correspondientes a la mutación del gen CIAS1 (1q44), el CINCA (chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome), el NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease), el síndrome de Muckel-Wells y el síndrome de la urticaria fría familiar. Otros diagnósticos posibles son las inmunodeficiencias, las colagenopatías (artritis reumatoide juvenil), la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn) y el síndrome paraneoplásico, infrecuente en pediatría(4).

Además deben incluirse en el diagnóstico diferencial infecciones de repetición en niños sanos; amigdalitis de repetición de causa infecciosa (virus o bacterias como el *Streptococcus pyogenes*); infecciones recurrentes o crónicas como la malaria, la brucelosis o la borreliosis; Neutropenia cíclica, es la inmunodeficiencia primaria que más se parece clínicamente al síndrome PFAPA; enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico o artritis idiopática juvenil; enfermedades con patrón mixto autoinmune-autoinflamatorio, como la enfermedad de Behcet; y por último enfermedades tumorales como tumores hematológicos(12).

## 2.5 TRATAMIENTO

Aunque no se conoce una patogenia y una fisiopatología exacta para su diagnóstico sindrómico, numerosos estudios están obteniendo resultados acerca del control inflamatorio inmunitario a partir de terapias biológicas y tratamientos que reducen dichos episodios febriles y sintomatología a largo plazo(4).

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 corticoides orales. La pauta inicial establecida es una única dosis de prednisona a 1-2 mg/kg. Con dicha pauta se suele normalizar la patología consiguiendo una desaparición completa de la sintomatología en unas horas. En algunos casos, se produce una recurrencia febril a las 48-72 horas (13).

El tratamiento corticoide es muy eficaz para la remisión del brote, pero en un 25% de los enfermos se produce un estrechamiento de los intervalos entre los brotes después de su administración.

Otro fármaco como la cimetidina ha demostrado una eficacia menor al 30%.

También se ha utilizado la colchicina para evitar las recurrencias con episodios muy frecuentes, pero al suspender su tratamiento ha aumentado la frecuencia de los episodios, por lo que con la evidencia disponible no se recomienda su uso.

En caso de acortamiento excesivo de los intervalos libres de síntomas, se puede proponer el uso de la amigdalectomía.

Los pacientes que no cumplan estrictamente con los criterios de diagnóstico de PFAPA deben ser evaluados por un especialista con experiencia en PFAPA antes de someterse a una amigdalectomía. La mayoría de los pacientes con PFAPA continúan teniendo estomatitis aftosa después de la amigdalectomía(14)

Pacientes con déficit de vitamina D suplementados con dicha vitamina producen una disminución en el número y duración de los episodios febriles, por ello puede ser un factor inmunorregulador en este síndrome(12).

La atención primaria basada fundamentalmente en Medicina de Familia, Pediatría y en el Servicio de Urgencias son las especialidades que constituyen la primera línea para el diagnóstico y tratamiento de la patología faringoamigdalara aguda que suele ser



provocada en mayor medida por infecciones virales de repetición y en algunos casos sobreinfección bacteriana.

Sin embargo, la evolución no resolutive de dichos cuadros podría provocar el diagnóstico erróneo de las mismas y debería plantear la posibilidad amplia de posibles procesos clínicos crónicos autoinflamatorios como el Síndrome PFAPA.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El síndrome PFAPA es hoy en día una patología autoinflamatoria que provoca muchas dudas diagnósticas debido a la falta de consenso en su manejo y a su extenso diagnóstico diferencial.

Además, en la práctica clínica habitual, los numerosos episodios febriles recurrentes tienen un gran impacto en la vida diaria de los niños que la padecen y una gran angustia para la familia que en numerosas ocasiones obtienen un diagnóstico erróneo de patologías infecciosas víricas y bacterianas no resueltas, y un uso inadecuado de antibióticos que provocan resistencia a dichos medicamentos en un futuro.

El infradiagnóstico de la enfermedad conlleva una escasez de estudios que puedan ofrecer información más amplia sobre esta patología que pueda ayudarnos en un mejor manejo del paciente optimizando el diagnóstico y tratamiento.

#### 4. OBJETIVOS

1. Describir en una cohorte de niños diagnosticados de síndrome Pfappa:
  - a) Edad de inicio de la enfermedad, media de episodios por paciente, duración de episodios y su periodicidad, así como el número de tratamientos antibióticos administrados.  
Hallazgos analíticos : leucocitos, neutrófilos, PCR.  
Síntomas clínicos acompañantes: faringitis, aftas orales, adenopatía.
  - b) Otra clínica: artralgias, exantema, abdominalgia, cefalea, concomitante.
  - c) Respuesta al tratamiento: corticoterapia, amigdalectomía
  - d) Descripción de variables según sexo.

#### 5. POBLACIÓN Y METODOS

Se ha realizado un estudio de tipo descriptivo retrospectivo sobre una cohorte de niños menores de 14 años diagnosticados de síndrome PFAPA y que son seguidos en la consulta de Reumatología Infantil del Hospital Universitario de Valladolid y en el Centro de Salud Parque Alameda, en Covaresa, zona sur de Valladolid.

Previa aceptación del proyecto por el Comité de Ética del Área Oeste de Valladolid (**anexo 1**) se revisan las historias clínicas a través del programa informático Jimena y Medora a nivel de hospital y atención primaria respectivamente. Los datos de fecha de nacimiento así como fecha de inicio de síntomas, número de episodios de fiebre o faringoamigdalitis, evolución, síntomas asociados, y respuesta a tratamiento así como antecedente de cirugía, se recogen en el **anexo 2**.

Para el análisis de datos se halla media y desviación estándar (DS) en Excell.

## 6. RESULTADOS

En total, se trata de una muestra de 13 pacientes, con una edad media de 8,46 años ( $DS\pm 3.59$ ). Un 61% de los niños son de sexo femenino. Un 61% de la muestra comienza con un debut antes de los 5 años de edad con una edad media de inicio de 4,31 años ( $DS\pm 3.52$ ).

La media de episodios en total que han presentado los pacientes es de 16.77 ( $D\pm 14.19$ ). La periodicidad de los episodios es de 1,54 meses de media ( $DS\pm 1.14$ ), que se suceden sin un predominio estacional. En cuanto a la duración de los episodios, la media de días que tienen lugar los brotes febriles es de 1.88 ( $DS\pm 0.68$ ) como podemos ver representada en la **Tabla 3** de valores estadísticos.

|              | Edad (Años) | Edad de inicio de los episodios febriles (Años) | Periodicidad de los episodios (Meses) | Número de brotes en total | Duración de episodios febriles (Días) |
|--------------|-------------|---|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| <b>N</b>     | 13          | 13  | 13                                    | 13                        | 12                                    |
| <b>Media</b> | 8.46        | 4.31  | 1.54                                  | 16.77                     | 1.88                                  |
| <b>DS</b>    | 3.59        | 3.52  | 1.14                                  | 14.19                     | 0.68                                  |

**Tabla 3.** Análisis descriptivo de edad actual, edad de inicio, duración y periodicidad de los episodios febriles y número de brotes, media y desviación estándar (DS) de la serie de casos

En la (**Tabla 4**) podemos ver reflejada que la clínica febril tiene lugar en un 85 % de la muestra, la clínica adenopática cervical aparece en un 54% ( $DS\pm 0.52$ ) de los pacientes y la faringoamigdalar representa 92% ( $DS\pm 0.28$ ), mientras que la aftosis oral es del 15 % ( $DS\pm 0.38$ ). El 54% ( $DS\pm 0.52$ ) de los pacientes presentan otros síntomas como abdominalgias, artralgias, eritema faríngeos o cefalea.

|          | Fiebre      | Adenopatía Cervical | Faringoamigdalitis | Aftosis oral | Otros síntomas |
|----------|-------------|---------------------|--------------------|--------------|----------------|
| <b>N</b> | 13          | 13                  | 13                 | 13           | 13             |
| <b>%</b> | 11/13 (85%) | 7/13 (54%)          | 12/13 (92%)        | 2/13 (15%)   | 7/13 (54%)     |

**Tabla 4.** Análisis de clínica febril, adenopatía cervical, faringoamigdalitis, aftosis oral y otros síntomas: porcentaje en los pacientes de la serie a estudio.

Los frotis faríngeos para diagnóstico de estreptococo grupo A (SGA) son negativos en 5 de los (N=13) pacientes (un 40% de la muestra). El resto de los pacientes ha tenido al menos un frotis positivo para la bacteria. En cuanto a los hallazgos de laboratorio, 67% de los pacientes en los que se realizó análisis de sangre (N=6) en el episodio presentan PCR, VSG o leucocitos elevados durante los brotes, mientras que solo uno de los 4 en los que se recoge el dato de analítica presentó neutropenia (**Tabla 5**).

|          | Frotis Faríngeos SGA | PCR o VSG elevadas | Neutropenia durante el brote | Nº tratamientos antibióticos administrados | Amigdalectomizado | Mejoría con corticoides |
|----------|----------------------|--------------------|------------------------------|--|-------------------|-------------------------|
| <b>N</b> | 10                   | 6                  | 4                            | 12   | 13                | 12                      |
| <b>%</b> | 60%                  | 67%                | 25%                          | 100%                                       | 15%               | 100%                    |

**Tabla 5.** Análisis descriptivo de recogida de variables de frotis faríngeos estreptococo grupo A (SGA), Proteína C reactiva (PCR) o velocidad de sedimentación glomerular (VSG) elevadas, Neutropenia, Nº ttos antibióticos, Amigdalectomizado y respuesta a corticoides. N: número de pacientes en los que se recoge la variable.

Se probó antibioterapia empírica con una media de 4,17 (DS±2.17) veces por paciente antes de llegar al diagnóstico sin producirse ningún éxito. El tratamiento con corticoides produce mejoría del 100% de los síntomas a los pacientes que se les ha administrado. Únicamente tenemos dos casos (15% de los 13) de niños a los que se le ha amigdalectomizado con posterior remisión completa de la sintomatología (**Tabla 5**).

|                          | Edad (Años) | Edad de inicio (Años) | Número de episodios febriles | Duración en días del brote | Periodicidad (Meses) | Nº tratamientos antibióticos administrados |
|--------------------------|-------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|--|
| <b>M</b><br><b>Niños</b> | 10          | 5.2                   | 23                           | 1.8                        | 1.7                  | 5  |
| <b>DS</b>                | 4.06        | 4.87                  | 21.14                        | 0.45                       | 1.3                  | 2.94                                       |
| <b>M</b><br><b>Niñas</b> | 7.5         | 3.75                  | 12.88                        | 1.93                       | 1.44                 | 3.75                                       |
| <b>DS</b>                | 3.16        | 2.6                   | 6.69                         | 0.84                       | 1.12                 | 1.75                                       |

**Tabla 6.** Análisis de edad (años), edad de inicio (años), duración (días) y periodicidad de los episodios febriles (meses) y número de brotes, media y desviación estándar (DS) de la serie de casos en función del sexo.

En función del sexo, la **tabla 6** nos muestra diferencias en cuanto a la edad de inicio de los episodios febriles en niños de 5,2 años (DS±4.87) respecto al de niñas de 3,75 años (DS±2.6). También se observa una disparidad en el número de episodios febriles en niños de 23 (DS±21.14) en relación a las niñas con un número de 12.88 (DS±6.69). Otro dato significativamente diferencial es el número de tratamientos antibióticos administrados con un número de 5 (DS±2.94) en niños y 3.75 en niñas (DS±2.6).

La duración en días del brote en niños 1.8 (DS±0.45) es muy similar al de las niñas con 1.93 días (DS±0.84). Al igual que la periodicidad en niñas de 1.44 (DS±1.12) en relación a los niños con 1.7 meses (DS±1.3).

## 7. DISCUSIÓN

A pesar de no ser una serie extensa de casos, los pacientes de nuestras consultas pediátricas tanto en hospital como atención primaria, presentan el síndrome PFAPA de comienzo menor a 5 años de edad, 4,3 años de media y con un predominio femenino similar a otras series como en el estudio de Burton(15) y de Costagliola(11).

Similar a la descripción de Ibáñez (1), los pacientes diagnosticados de PFAPA en nuestra cohorte presentan brotes febriles (85%) con clínica faringoamigdal (92%) en

la mayoría de ellos, mientras que la patología adenopática cervical (54%) o aftosis oral (15%) representa una incidencia mucho menor. Cerca de la mitad de los pacientes presentaban al menos un síntoma de los llamados menos frecuentes y que no configuran criterio diagnóstico como cefalea, abdominalgia o diarrea, presentes en otras series en el 30% de los pacientes(6) (4)(12)(13).

El score de Gaslini nos ayuda a discriminar pacientes con alto riesgo de padecer un síndrome de fiebre periódica hereditaria en función de la clínica y la gravedad, como edad de inicio, dolor abdominal, aftosis, diarrea e historia familiar de fiebre periódica(12) (10).

En nuestro estudio, se ha realizado estudio genético en dos pacientes con resultado negativo en uno de ellos, y en el otro se ha encontrado una mutación de baja penetrancia del gen NLRP3, p.(Val198Met) en heterocigosis, detectada en pacientes con CAPS y en individuos asintomáticos, sin detección de otras mutaciones.

En un 100% de los pacientes de nuestra serie a los que se le ha administrado el tratamiento con esteroides ha remitido la clínica febril y faringoamigdalal.

Nuestro estudio ha demostrado que la corticoterapia oral al inicio de los episodios, y en consonancia con otras serie como la de Grimwood(3), Ibáñez(1) o M. pintado Muñoz(12), permite reducir la duración del brote febril aunque no se sabe con certeza si reduce el número de episodios.

Respecto al tratamiento, en nuestro medio clínico habitual se utiliza prednisolona o prednisona. Según Tasher (16) o Kalpana(14) uno de los inconvenientes de la administración de estas pautas es el acortamiento de los periodos intercrisis aunque de manera transitoria.

En uno de nuestros casos clínicos recogidos se procedió a un plan terapéutico conformado con prednisona 30 mg en dosis única y colchicina 0,5 mg diaria. En dicho paciente se precisó este plan terapéutico debido al acortamiento del tiempo entre episodios. La respuesta clínica a la asociación de ambos fármacos mejoró la clínica y el tiempo entre episodios febriles.

Un estudio en 2008 de Dian y Tasher (16) probó a tratar con colchicina 0.5 mg a 9 pacientes con edades entre 3,5-11 años con brotes repetidos de PFAPA. El resultado fue una reducción del intervalo sintomático de los episodios febriles, sin embargo no se sabe si es por el propio fármaco o por la evolución natural de la patología.

En nuestra serie, en relación al tratamiento quirúrgico solo contamos con dos pacientes amigdalectomizados. El primero comentado previamente porque presentaba genética positiva para el gen NLP3, previa intervención quirúrgica, brotes mensuales pero que en el transcurso de la enfermedad evolucionaron semanalmente. Ante la genética y la evolución del caso se decidió conjuntamente con ORL la adenoamigdalectomía, que se realizó sin incidencias. Presentó una evolución favorable posterior, sin presentar nuevos brotes hasta el momento.

Respecto a una publicación de Burton recogida en Cochrane(15) que aporta dos series con 67 niños refleja una eficacia del 65% de la amigdalectomía para lograr la remisión de la patología síndromica. Dicho así, los autores de la publicación invitan al clínico a estudiar los inconvenientes de este tratamiento frente a reducción de síntomas con la administración de corticoides. De la misma forma nos definen la intervención como una solución eficaz en caso de que el tratamiento médico no permita la remisión de la clínica o aumente la periodicidad de los intervalos libres de la enfermedad.

Teniendo en cuenta que se trata de una patología autolimitada y benigna, suele resolverse espontáneamente o con un control corticoterápico como se evidencia en la mayoría de la muestra.

La principal limitación de este estudio es su condición retrospectiva de forma que haya podido haber sesgos en la recogida de datos como en la identificación de todos los episodios. Otro inconveniente ha sido el bajo número de pacientes diagnosticados de Pfapa, debido a su baja prevalencia. Por último, a pesar de algunas limitaciones, esta cohorte de 13 pacientes se encuentra en consonancia en criterios clínicos y terapéuticos con la evolución de la patología llevada a cabo en otras publicaciones como la serie de Grimwood(3), la publicación de Førsvoll J (6), la serie de Ibáñez(1) o el estudio de Clavo Rey(5), entre otros.

El síndrome PFAPA presenta una prevalencia desconocida, aunque se sospecha que es más común de lo que pensamos y al ser el síndrome autoinflamatorio recurrente más habitual en niños provoca en ellos una deficiente calidad de vida. Por ello, una formación periódica del pediatra de atención primaria para poder diagnosticar a tiempo esta patología junto a un tratamiento adecuado permitirían el control de los brotes autoinflamatorios, evitar reiteradas consultas médicas, elevado gasto sanitario, saturación de consultas en atención primaria u hospitalaria y tratamientos antibióticos ineficientes reduciendo así posibles resistencias en el futuro. Es posible que si planteásemos repetir este estudio en un futuro, pudiésemos contar con un número

más amplio de pacientes que permitiesen establecer correlaciones estadísticas entre sexo, edad de inicio, duración de episodios y edad de remisión del síndrome así como otros síntomas acompañantes.



## 8. CONCLUSIONES

- La edad media de inicio de la enfermedad es de 4.31 años ( $DS\pm 3.52$ ) como en otras series que comienzan antes de los 5 años, con una media de episodios de 16.77 durante su seguimiento.
- La duración media del episodio febril es de 1.88 días ( $DS\pm 0.68$ ) con una periodicidad mensual o bimensual. Además, el número de tratamientos antibióticos administrados es de 4.17 por paciente previo al diagnóstico del síndrome e inicio de tratamiento con corticoterapia.
- Los hallazgos clínicos definidos por el cuadro faringoamigdalario, febril y de aftosis oral representa el marco clínico principal del síndrome en todos los pacientes estudiados, otra clínica aparece en la mitad de ellos.
- La eficacia del tratamiento corticoideo en nuestra población son similares a otras series con una eficacia del 100%.
- En función del sexo, los varones presentan más episodios febriles con una media (M) 23 ( $DS\pm 21.14$ ) y una edad de inicio más tardía de 5.2 años ( $DS\pm 4.87$ ) en relación a las niñas con una edad de 3.75 años ( $DS\pm 2.6$ ) y un número de 12.88 ( $DS\pm 6.69$ ).
- Aún es probable que se infradiagnostique confundiéndose con otras patologías por su amplio diagnóstico diferencial.
- En un futuro sería interesante realizar formación en sanitarios en este tipo de patología autoinflamatoria de cara a diagnosticar precozmente el síndrome mejorando la calidad de vida del paciente y poder hacer estudios más amplios.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez Alcalde M de las M, Caldevilla Asenjo L, Calvo Rey C, García-Mon Marañés F, Blázquez Gamero D, Saavedra Lozano J, et al. Características y evolución de una cohorte de niños con síndrome PFAPA en la Comunidad de Madrid. *Reumatol Clin.* 1 de noviembre de 2019;15(6):355-9.
2. Fernández Silveira L, García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho Lovillo M. Síndrome PFAPA. *Protocolo diagn ter pediatri.* 2020;2-391-400.

3. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* diciembre de 2018;13(1):132.
4. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, et al. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front Immunol.* 2017;8:1018.
5. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López 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).* 1 de marzo de 2011;74(3):194.e1-194.e16.
6. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Elevated levels of CXCL10 in the Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and cervical Adenitis syndrome (PFAPA) during and between febrile episodes; an indication of a persistent activation of the innate immune system. *Pediatr Rheumatol Online J.* 17 de octubre de 2013;11:38.
7. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. *Mediators Inflamm.* 2015 citado 30 de marzo de 2021;2015.
8. Hamdan Pérez JA, Morán Quiñones LM, Cortés Bolaños GM, Valencia Chacón DF, Benavides Rodríguez JL, Bastidas BE. Síndrome PFAPA: reporte de un caso clínico. *Med Lab.* 3 de marzo de 2020;24(2):141-51.
9. Rydenman K, Berg S, Karlsson-Bengtsson A, Fasth A, Wekell P. [PFAPA syndrome - An important differential diagnosis in children with recurrent fever]. *Lakartidningen.* 29 de octubre de 2019;116.
10. Cubero Santos A, Rivero Calle I, Albañil Ballesteros MR, Dapena Archilés M. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Síndrome PFAPA. Publicado 27 de enero 2014. Actualizado Diciembre 2018.

11. Costagliola G, Maiorino G, Consolini R. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome (PFAPA): A Clinical Challenge for Primary Care Physicians and Rheumatologists. *Front Pediatr.* 5 de julio de 2019 citado 8 de diciembre de 2020;7.
12. Muñoz MP, Ferreira AJC, Bernardo LP. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. *Form. Act. Pediatr Aten Prim.* 2015;8(2):64-71.
13. Vanoni F, Caorsi R, Aeby S, Cochard M, Antón J, Berg S, et al. Towards a new set of classification criteria for PFAPA syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J.* 21 de septiembre de 2018;16(1):60.
14. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome) - UpToDate [Internet]. [citado 23 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome?search=ni%C3%B1os%20pfapa&source=search\\_result&selectedTitle=1~16&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/periodic-fever-with-aphthous-stomatitis-pharyngitis-and-adenitis-pfapa-syndrome?search=ni%C3%B1os%20pfapa&source=search_result&selectedTitle=1~16&usage_type=default&display_rank=1)
15. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). En: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010. p. CD008669.
16. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr.* agosto de 2008;97(8):1090-2.

- **Anexo 2:** Variables.

## **HOJA DE RECOGIDA DE DATOS ( PROYECTO PFAPA)**

Nombre investigador (iniciales):

Hospital referencia HCUV

Fecha nacimiento

NIP (nº historia, iniciales año nacimiento)

Fecha recogida de datos

Sexo mujer/varón

- Fecha de inicio de la clínica
- Fecha fin de clínica
- Número de cuadros inflamatorios de repetición:
- Duración en días de los episodios.
- Periodicidad entre episodios: días, mes, bimensual, trimestral
- Síntomas en episodios: SI/NO
  - Adenopatía cervical en X episodios del total de Y casos
  - Amigdalitis en X episodios del total de Y casos
  - Aftas Orales en X episodios del total de Y casos
  - Fiebre en X episodios del total de Y casos
  - Síntomas no habituales: vomitos, abdominalgia, artralgias, exantema si/no en X episodios del total de Y casos
- Mejoría con corticoides: Si en X casos del total de Y tratados con ellos
- Frotis faringoamigdalares X positivo/X2 negativo/en total de Y realizados
- Número de tratamientos antibióticos X veces en total de Y episodios
- Neutropenia: SI/ NO X veces en Y episodios
- PCR o VSG elevadas entre episodios
- Otras alteraciones analíticas: déficit Igs, aumento Ig D, leucocitosis en episodios, disminución vol plaquetario
- Amigdalectomizado: SI/NO

- Síndromes hereditarios de fiebre periódica (síndrome de hiper-IgD, fiebre mediterránea familiar, síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral y otros): SI/NO

-Otra patología reumatológica: artritis, LES...

## **11. PÓSTER**





# “SÍNDROME PFAPA EN NIÑOS. REVISIÓN DE CASOS EN LA CONSULTA DE ATENCIÓN PRIMARIA Y REUMATOLOGÍA INFANTIL”

DE



Autor: Ismael Fuentes Barón

Tutora: Ana María Alonso Rubio

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de PFAPA (Fiebre Periódica, Adenopatías, Faringitis y Aftas) es la patología más frecuente dentro de las enfermedades que cursan con fiebre periódica. Apenas hay estudios sobre él porque es probable que se infradiagnostique por su confusión con cuadros infecciosos. Un diagnóstico adecuado es necesario de cara a mejorar la calidad de vida del paciente y optimizar los tratamientos antibióticos.



## OBJETIVOS

- Edad de inicio de la enfermedad, media de episodios por paciente, duración de episodios y su periodicidad, así como el número de tratamientos antibióticos administrados.
- Hallazgos analíticos : leucocitos, neutrófilos, PCR. Otros síntomas clínicos acompañantes: faringitis, aftas orales, adenopatía.
- Otra clínica: artralgias, exantema, abdominalgia, cefalea, concomitante.
- Respuesta al tratamiento: corticoterapia, amigdalectomía.
- Descripción de variables según sexo.



## POBLACIÓN Y MÉTODOS

- Estudio descriptivo transversal de una serie de casos de niños y niñas menores de 14 años desde la consulta de atención primaria (n=7) y especializada de hospital (n=6).
- Los datos se obtuvieron desde las historias clínicas a través de Jimena y Medora y se realizó análisis estadístico descriptivo en Excel.

## RESULTADOS

- La edad de inicio de la sintomatología es a los 4,31 años (DS 3,52). La media de episodios en total que han presentado los pacientes es de 16.77 (DS:14.19). La periodicidad de los episodios es de 1,54 meses de media (DS:1.14). Los episodios duran de media 1.88 días (DS: 0.68) (**Tabla 1**).
- Los frotis faríngeos para diagnóstico de estreptococo grupo A (SGA) son negativos en 5 de los 13 pacientes (un 40% de la muestra). En cuanto a los hallazgos de laboratorio, 67% de los pacientes en los que se realizó análisis de sangre en el episodio presentan PCR, VSG o leucocitos elevados durante los brotes, mientras que solo uno presentó neutropenia (**Tabla 2**).

|              | Edad (Años) | Edad de inicio de los episodios febriles (Años) | Periodicidad de los episodios (Meses) | Número de brotes en total | Duración de episodios febriles (Días) |
|--------------|-------------|---|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| <b>N</b>     | 13          | 13  | 13                                    | 13                        | 12                                    |
| <b>Media</b> | 8.46        | 4.31  | 1.54                                  | 16.77                     | 1.88                                  |
| <b>DS</b>    | 3.59        | 3.52  | 1.14                                  | 14.19                     | 0.68                                  |

**Tabla 1.** Análisis descriptivo de edad actual, edad de inicio, duración y periodicidad de los episodios febriles y número de brotes, media y desviación estándar (DS)

|          | Fiebre      | Adenopatía Cervical | Faringoamigdalitis | Aftosis oral | Otros síntomas |
|----------|-------------|---------------------|--------------------|--------------|----------------|
| <b>N</b> | 13          | 13                  | 13                 | 13           | 13             |
| <b>%</b> | 11/13 (85%) | 7/13 (54%)          | 12/13 (92%)        | 2/13 (15%)   | 7/13 (54%)     |

**Tabla 2.** Análisis de clínica febril, adenopatía cervical, faringoamigdalitis, aftosis oral y otros síntomas: porcentaje en los pacientes de la serie a estudio.

• La edad de inicio de los episodios febriles en niños de 5,2 años (DS: 4.87) respecto al de niñas de 3,75 años (DS: 2.6). También se observa una disparidad en el número de episodios febriles en niños de 23 (DS: 21.14) en relación a las niñas con un número de 12.88 (DS:6.69). La duración en días del brote en niños 1.8 (DS:0.45) es muy similar al de las niñas con 1.93 días (DS:0.84). Al igual que la periodicidad en niñas de 1.44 (DS: 1.12) en relación a los niños con 1.7 meses (DS: 1.3). (**Tabla 3**)

|              | Edad (Años) | Edad de inicio (Años) | Número de episodios febriles | Duración en días del brote | Periodicidad (Meses) | Nº tratamientos antibióticos administrados |
|--------------|-------------|-----------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|--|
| <b>Niños</b> | <b>M</b>    | 10                    | 5.2                          | 23                         | 1.8                  | 5  |
|              | <b>DS</b>   | 4.06                  | 4.87                         | 21.14                      | 0.45                 | 2.94                                       |
| <b>Niñas</b> | <b>M</b>    | 7.5                   | 3.75                         | 12.88                      | 1.93                 | 3.75                                       |
|              | <b>DS</b>   | 3.16                  | 2.6                          | 6.69                       | 0.84                 | 1.75                                       |

**Tabla 3.** Análisis de edad (años), edad de inicio (años), duración (días) y periodicidad de los episodios febriles (meses) y número de brotes, media y desviación estándar (DS) por sexo.

## CONCLUSIONES

Los datos de edad de inicio antes de los 5 años, periodicidad de media mensual y eficacia del tratamiento corticoideo en nuestra población son similares a otras series. Aún es probable que se infradiagnostique confundiendo con otras patologías. En un futuro sería interesante realizar formación en sanitarios en este tipo de patología autoinflamatoria de cara a diagnosticar precozmente el síndrome mejorando la calidad de vida del paciente y poder hacer estudios más amplios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez Alcalde M de las M, Caldevilla Asenjo L, Calvo Rey C, García- Mon Marañés F, Blázquez Gamero D, Saavedra Lozano J, et al. Características y evolución de una cohorte de niños con síndrome PFAPA en la Comunidad de Madrid. Reumatología clínica. 1 de noviembre de 2019;15(6):355-9.
2. Fernández Silveira L, García Ruiz-Santa Quiteria MI, Camacho Lovillo M. Síndrome PFAPA. Protocolo diagn ter pediatri. 2020;2-391-400.
3. Grimwood C, Kone-Paut I, Piram M, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. Orphanet J Rare Dis. diciembre de 2018;13(1):132.