



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso académico 2019-2020

Grado en Medicina

SÍNDROME PFAPA EN EDAD PEDIÁTRICA



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Autora: Paula Medina-Bocos Lorenzo

Tutoras: Dras. Raquel Acebes Puertas y Nuria Díez Monge

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen (abstract).....	3
2. Introducción.....	4
3. Materiales y métodos.....	5
4. Resultados.....	6
4.1 Definición de síndrome PFAPA.....	6
4.2 Epidemiología.....	6
4.3 Etiopatogenia.....	6
4.4 Clínica.....	8
4.5 Diagnóstico.....	9
4.5.1 Diagnóstico diferencial.....	11
4.6 Tratamiento.....	13
4.6.1 Tratamiento del episodio agudo.....	14
4.6.2 Tratamiento para prevenir o disminuir la frecuencia de los episodios.....	14
4.6.3 Nuevas terapias potenciales.....	15
4.7 Pronóstico.....	16
5. Discusión.....	16
6. Conclusiones.....	18
7. Referencias bibliográficas.....	19
8. Anexos.....	22

1. RESUMEN

El Síndrome PFAPA ("Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis") es el trastorno de fiebre recurrente más común en la infancia. Descrito por primera vez en 1987 por Marshall et al., se presenta habitualmente antes de los cinco años de edad y se caracteriza por episodios de fiebre alta -con una duración de 3 a 6 días- que recurren de manera regular -cada 28 días aproximadamente-, asociados, al menos, a uno de los siguientes signos clínicos: estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical. El diagnóstico se realiza a partir de una serie de criterios clínicos cuyo desconocimiento propicia un retraso en el mismo, con el consiguiente impacto significativo a nivel biopsicosocial y en la esfera económica. Las opciones de tratamiento actualmente disponibles para el síndrome PFAPA han venido aumentando en los últimos años, abogándose por el uso de corticoides orales como tratamiento de elección en las crisis agudas y la amigdalectomía como tratamiento definitivo. La enfermedad tiene un curso habitualmente benigno y autolimitado, resolviéndose en la mayoría de los casos durante la adolescencia; no obstante, cada vez hay más evidencias de que esta afección puede persistir hasta la edad adulta o aparecer en ella.

Palabras clave: Síndrome PFAPA, Síndrome de Marshall, fiebre periódica, amigdalectomía, adenoidectomía.

ABSTRACT

PFAPA Syndrome ("Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis") is the most common recurrent fever disorder in childhood. First described in 1987 by Marshall et al., it usually occurs before the age of five and is characterized by episodes of high fever lasting 3 to 6 days that recur regularly, approximately every 28 days, associated with at least one of the following clinical signs: aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. The diagnosis is made from a series of clinical criteria whose ignorance causes a delay in it, with the consequent significant impact at the biopsychosocial level and in the economic sphere. The treatment options currently available for PFAPA syndrome have been increasing in recent years, advocating the use of oral corticosteroids as the treatment of choice in acute attacks and tonsillectomy as the definitive treatment. The disease has a usually benign and self-limited course, resolving in most cases during adolescence; however, there is increasing evidence that this condition may persist or appear into adulthood.

Keywords: PFAPA Syndrome, Marshall Syndrome, periodic fever, tonsillectomy, adenoidectomy.

2. INTRODUCCIÓN

A pesar de no cumplir estrictamente con los criterios caracterizadores por ser autolimitado, no hereditario y de base genética desconocida, el Síndrome PFAPA, nombre derivado de las siglas del inglés “Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis”, se incluye dentro de los denominados síndromes autoinflamatorios, conjunto de entidades determinadas por episodios recurrentes de inflamación sistémica, sin etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune conocida, causadas por una alteración de la inmunidad innata que provoca una disfunción del sistema inflamatorio, a nivel del inflamasoma².

En la gran mayoría de estos síndromes, la sintomatología debuta en la edad pediátrica, siendo la manifestación más prevalente la fiebre periódica o recurrente, que se define como tres o más episodios de fiebre de duración variable en un período de seis meses, separados por intervalos de tiempo de, al menos, una semana libre de síntomas, acompañándose de otros síntomas y signos de inflamación, lo que excluye la recaída febril por una enfermedad previa conocida¹.

Dentro de este grupo, algunas pocas entidades presentan intervalos intercrisis muy regulares y, por lo tanto, predecibles, siendo el Síndrome PFAPA la más frecuente de todas ellas (recurrer cada 21-28 días).

Pese a que la incidencia es baja, está probablemente subestimada debido a la dificultad del diagnóstico, que, además, propicia un retraso en el mismo, ensombreciéndose en algunos trastornos el pronóstico a largo plazo debido a la instauración de una amiloidosis secundaria¹. Gracias al mayor conocimiento de las bases genéticas y de la fisiopatología del sistema de la inflamación, así como a la aparición de las terapias biológicas, se están obteniendo resultados esperanzadores en lo referente al control de la inflamación y la evitación de las secuelas derivadas de estos trastornos.

Tanto en la consulta de Atención Primaria como en el Servicio de Urgencias, es frecuente que el pediatra tenga que enfrentarse con niños que presentan cuadros de fiebre recurrente, siendo su principal causa las infecciones virales de repetición. Sin embargo, es posible encontrar tras estos cuadros un síndrome autoinflamatorio.

Pues bien, dentro de los síndromes autoinflamatorios el Síndrome PFAPA constituye el trastorno de fiebre recurrente más común en la infancia; y, sin embargo, continúa siendo un gran desconocido. De ahí que la finalidad de esta revisión bibliográfica sea aunar conocimientos y extraer conclusiones de estudios relevantes publicados en la literatura científica con cuatro objetivos principales: resumir los hallazgos claves en lo referente a la epidemiología; identificar

los posibles mecanismos involucrados en la etiopatogenia del síndrome; establecer posibles criterios diagnósticos con alta sensibilidad y especificidad para la enfermedad; y proponer el uso de nuevas terapias potenciales en el manejo del Síndrome PFAPA, tanto para prevenir su aparición como para tratar las crisis agudas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, la Cochrane Library, UpToDate, la Asociación Española de Pediatría (AEP), Orphanet y la Biblioteca Uva durante el mes de enero del 2020. Se identificaron aquellos estudios publicados entre enero de 2015 y enero de 2020, restringiéndose la búsqueda a metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y artículos relevantes en los idiomas castellano e inglés.

En PubMed, se identificaron aquellos estudios que respondían a (Marshall[tw] OR Marshall's[tw]) periodic fever OR PFAPA, estableciéndose como criterios de búsqueda: “published in the last five years, humans, child: birth-18 years. En el resto de bases de datos se usaron las palabras claves “PFAPA”, “PFAFA Syndrome”, “Marshall” Syndrome”, o “Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis”, fijándose los filtros “child health” y “custom range: 2015 to 2020”. Además, se incluyeron en la búsqueda de forma manual artículos de revisión publicados previamente sobre el tema, extraídos de la bibliografía de artículos encontrados gracias a la búsqueda sistemática.

La búsqueda bibliográfica general preliminar recogía un total de ochenta y tres publicaciones y un libro; concretamente, cincuenta y nueve procedían de PubMed, ocho de la Cochrane Library, cuatro de UpToDate, una de Orphanet, una de la AEP, diez añadidas manualmente y un libro de la Biblioteca UVA.

El resultado de la búsqueda bibliográfica definitiva fue de un total de veintinueve publicaciones y un libro de la Biblioteca de la UVA, procediendo catorce de las mismas de PubMed, una de la Cochrane Library, dos de UpToDate, una de Orphanet, una de la AEP y diez añadidas manualmente.

4. RESULTADOS

4.1 DEFINICIÓN DE SÍNDROME PFAPA

En 1987, Marshall et al. describieron un nuevo síndrome caracterizado por fiebres altas periódicas recurrentes autolimitadas, asociadas frecuentemente a estomatitis aftosa, faringitis, malestar general, cefalea y adenopatías cervicales; y acompañadas de elevación de los reactantes de fase aguda, escasa significativa respuesta a antiinflamatorios no esteroideos y mejoría clínica notable de los episodios con prednisona³. Los cultivos de garganta eran negativos y los antibióticos de forma terapéutica o profiláctica no se mostraban efectivos para controlar los síntomas o detener la fiebre. En 1989 Feder y Bialecki describieron un caso similar, que denominaron FAPA (Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Adenitis), y ese mismo año Marshall y Edwards establecieron la denominación actual de PFAPA (Periodic...), recogiendo así la característica periodicidad de los episodios febriles⁴.

4.2 EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad el síndrome PFAPA es la enfermedad autoinflamatoria más frecuente^{1,2,3}; y aunque en las últimas décadas su diagnóstico se ha centrado en la edad pediátrica, situándose su comienzo entre los 2 y los 5 años, recientemente se han descrito casos de debut desde los 11 meses, en la adolescencia y en la edad adulta.

No se ha observado una mayor predisposición según el grupo étnico, distribución geográfica o género¹. Aunque aún no están claros los factores de riesgo que puedan propiciar la aparición del síndrome, sí existen evidencias de que el tabaquismo materno y la ausencia de lactancia materna son más comunes en los casos diagnosticados, vaticinándose de esta manera la posibilidad de que los factores ambientales sean importantes en la patogénesis del síndrome⁵.

Como curiosidad, en España los primeros casos fueron publicados en el año 2000³.

4.3 ETIOPATOGENIA

Aunque se han producido notables avances en el conocimiento del Síndrome PFAPA, su etiopatogenia continúa siendo un enigma en la actualidad. Se han propuesto al respecto diferentes teorías, desde causas inmunológicas (lo que explicaría la excelente respuesta a corticoides) hasta causas infecciosas, si bien la reciente constatación de que el análisis del

microbioma del tejido amigdalario de pacientes afectados no revela ningún patógeno responsable, lo que lleva a considerar una menor probabilidad de la etiología infecciosa⁶.

Sobre la base de los hallazgos citoquímicos observados durante los brotes, se ha establecido como posible causa una desregulación de la respuesta inmune adaptativa (activación de células T desregulada), motivada por algún desencadenante ambiental -por ejemplo, una exposición viral- capaz de inducir una rápida activación de las células de la inmunidad innata a través de la vía de Th1, seguida de un periodo de tiempo en el que la respuesta inmune desregulada no puede activarse nuevamente. Durante los episodios febriles es posible detectar una elevación de los niveles de IFN- γ , IL-6, TNF e IL-1 β , confirmándose así la desregulación en la producción de citocinas que está en el origen del cuadro³.

Por otro lado, es posible encontrar altos niveles plasmáticos de CXCL10 tanto durante los episodios febriles como durante los no febriles, suscitándose una activación persistente de la inmunidad innata. Sin embargo, el efecto quimioatrayente de esta quimiocina sobre las células T sugiere también la hipótesis de que PFAPA involucra los dos sistemas inmunitarios: el innato y el adaptativo⁶. Además, se ha visto que el uso profiláctico de cimetidina, que inhibe la activación de células T, evita futuros brotes de PFAPA, afianzándose así la hipótesis de que en la etiopatogenia del síndrome también interviene un defecto en la inmunidad adaptativa⁶.

Pese a la teoría de que el origen del síndrome pueda ser genético, como sugiere en ciertos casos el fuerte agrupamiento familiar, la revisión de la bibliografía existente hasta hoy no permite determinar ningún factor genético asociado, siendo el único síndrome de fiebre periódica en el que no se han identificado mutaciones en genes del sistema inmunitario⁶. No obstante, se han encontrado variantes en genes relacionados con el inflammasoma, principalmente en NLRP3 (gen responsable del Síndrome Periódico Asociado a Criopitina, CAPS) y en MEFV (variante de la Fiebre Mediterránea Familiar, FMF), que podrían sugerir un posible papel de estos genes en la patogénesis de PFAPA. Ahora bien, ninguna de estas variantes por sí sola parece ser relevante en la etiología de la enfermedad, lo que insinúa un fondo multifactorial⁶.

Igualmente resulta desconocido el papel de la vitamina D en el origen del síndrome, pues, aunque han sido diversos los estudios que han tratado de correlacionar los niveles de esta vitamina con la frecuencia en la aparición de los brotes, no existe actualmente un consenso en relación con la valoración de los resultados obtenidos⁶.

Así mismo, se ha postulado que el origen del estímulo inflamatorio puede estar en las amígdalas debido al efecto curativo de la amigdalectomía en un porcentaje elevado de pacientes⁷.

Finalmente, debido a su carácter autolimitado, también se ha formulado como posible etiopatogenia la inmadurez del sistema inmune, siendo necesario más tiempo para su regulación⁶.

Recapitulando, y a la vista de todas las causas expuestas, se subraya la necesidad de comprender mejor el mecanismo biológico de PFAPA.

4.4. CLÍNICA

Los brotes de PFAPA comienzan con un pico repentino de fiebre, que se mantiene de 3 a 6 días (media = 4,6 días) y desaparece de forma brusca. La fiebre es condición necesaria para el diagnóstico, caracterizándose por ser muy elevada (39-41°C) y presentar mala respuesta a antitérmicos y AINEs; se acompaña de, al menos, uno de entre los siguientes signos clínicos: faringitis (pultácea o no), adenopatías cervicales y aftas orales. Además, pueden aparecer síntomas constitucionales, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, tos, artralgias, mialgias y exantema cutáneo³.

Excepcionalmente se ha descrito encefalitis aséptica recurrente².

Aproximadamente la mitad de los pacientes con PFAPA presentan pródromos, que comienzan 6-24 h antes del inicio de la fiebre y se caracterizan por fatiga y pérdida de apetito (lo más habitual), dolor de cabeza, irritabilidad, dolor abdominal y estomatitis aftosa⁸.

En la siguiente tabla se refleja la frecuencia con la que se presentan los distintos signos y síntomas³:

Signo/síntoma	Frecuencia
Fiebre (39-41°)	100%
Faringitis	72%
Adenopatía cervical	88%
Aftas orales	70%
Cefalea	60%
Dolor abdominal	49%
Artralgias y mialgias	79%
Sensación distérmica	80%
Náuseas	32%
Diarrea	16%
Tos	13%
Rash cutáneo	12%
Síntomas neurológicos	2,6%

Tabla 1. Frecuencia con la que se presentan los distintos signos y síntomas.

Es característica la periodicidad de los episodios -cada 28 días aproximadamente, con un intervalo de tres a ocho semanas-, lo que supone unos once o doce brotes al año, que se suceden sin predominio estacional durante un periodo de tiempo limitado (habitualmente de entre 4-8 años), haciéndose cada vez más infrecuentes hasta su desaparición³. Otra particularidad es que cada episodio es autolimitado, no presentando síntomas intercrisis.

De entre todos los síndromes de fiebre periódica, PFAPA es el que muestra una periodicidad más regular de los brotes (definida por algunos autores como una frecuencia “de reloj”)⁸.

4.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de Síndrome PFAPA suele retrasarse debido a la asociación habitual entre fiebre e infección, a su baja incidencia y a la posibilidad de que existan datos clínicos comunes a procesos infecciosos³; se basa fundamentalmente en la clínica^{1,2,3,6,9,10}. La utilización de pruebas complementarias se limita a la exclusión de otros síndromes que cursan también con brotes periódicos de fiebre.

Los criterios clínicos propuestos por Marshall at al. en 1989, y modificados por Thomas at al. diez años más tarde (1999), son los más utilizados hasta la fecha en la práctica clínica. Sin embargo, se trata de criterios concebidos para pacientes pediátricos, estando su aplicación en adultos categóricamente excluida por el primer y el quinto ítem; es por ello que Padeh at al. emplearon un conjunto adicional de criterios de inclusión válidos tanto para niños como para adultos.

Criterios diagnósticos de Síndrome PFAPA según Thomas at al.³:

1. Episodios de fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años.
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con, al menos, uno de entre los siguientes:
 - Estomatitis aftosa.
 - Linfadenitis cervical.
 - Faringitis.
3. Exclusión de neutropenia cíclica.
4. Ausencia de síntomas entre episodios.
5. Crecimiento y desarrollo normales.

Criterios diagnósticos de Síndrome PFAPA según Padeh et al.³:

1. Fiebre recurrente a cualquier edad.
2. Posible estomatitis aftosa.
3. Linfadenopatía cervical.
4. Cultivo del exudado faríngeo negativo.
5. Completamente asintomático entre los episodios.
6. Rápida respuesta a una única dosis de corticoides.

Si bien, como ya se ha comentado, los criterios son clínicos, también es posible apoyarse en algunas determinaciones analíticas.

Así, ante una primera sospecha, se realiza un análisis de sangre que incluye un hemograma completo y marcadores de inflamación, tanto en periodos de crisis como intercrisis³. Durante las crisis, el hemograma muestra una hemoglobina normal con una leucocitosis moderada con desplazamiento a la izquierda, neutrofilia y una discreta o moderada elevación de los reactantes de fase aguda -PCR (la más característica entre el segundo y el cuarto día) y/o VSG-, normalizándose posteriormente; por otro lado, el recuento plaquetario es normal, pudiendo producirse una disminución del volumen plaquetario, tanto durante los brotes como fuera de ellos; finalmente, la función hepática, la función renal y la orina suelen ser normales. Por el contrario, en los periodos intercrisis los valores se normalizan³. Además, hay que realizar estudios microbiológicos como frotis faríngeos o tests rápidos de *Streptococcus*, que son negativos³.

Posteriormente, se procede a la cuantificación de inmunoglobulinas plasmáticas (IgG, IgA, IgM, e IgD), factor reumatoide y ANA, que en el caso de este síndrome deben ser normales para la edad³. No obstante, como en otros muchos síndromes autoinflamatorios, puede aparecer una moderada elevación de la IgD (siempre por debajo de las cifras habituales en un síndrome de hiper IgD), así como de la IgA e IgM¹.

Recientemente diversos estudios, cuyo objetivo era estudiar la posible elevación de biomarcadores de forma específica en el Síndrome PFAPA, han evidenciado que solo CD64 y CXCL10 tienen una elevación única en este síndrome, mientras que los leucocitos, la VSG, la PCR, el amiloide A sérico, el TNF- α , la IL-1 β y la IL-6 suelen estar elevados en otras afecciones patológicas (FMF, CAPS, Síndrome Periódico Asociado al Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS) e infecciones bacterianas graves, entre otras) y su presencia no puede confirmar por sí sola un diagnóstico de PFAPA⁶.

Dada la ausencia de tests específicos para el diagnóstico del síndrome, se ha establecido como conveniente la realización de un estudio genético a todos los pacientes con la sospecha

de PFAPA, para así descartar otros síndromes de fiebre periódica con características similares. Sin embargo, debido al elevado coste que suponen estos estudios, se ha procurado un score clínico -Score de Gaslini-, cuyo objetivo es detectar aquellos casos de alto riesgo que se beneficiarían de los mismos¹.

A la vista de los distintos criterios diagnósticos propuestos hasta la fecha, cabe concluir que los siguientes pueden ser aplicados tanto en pacientes de edad pediátrica como en adultos⁸.

- Al menos tres episodios de fiebre elevada, autolimitados, de entre 3 y 6 días y de periodicidad regular (con un intervalo de entre 3 y 8 semanas, siendo en la generalidad de los casos de 28 días); los periodos intercrisis están libres de síntomas.
- Al menos una de entre las siguientes:
 - Faringoamigdalitis.
 - Adenopatías cervicales.
 - Aftas orales.
- Ausencia de afectación del crecimiento y del desarrollo y de secuelas.
- Cultivo del exudado faríngeo negativo.
- Rápida resolución de los síntomas con una única dosis de corticoides (exclusivo de PFAPA).
- Ausencia de cualquiera de los siguientes criterios de exclusión:
 - 1) Neutropenia durante los brotes, que indicarían neutropenia cíclica.
 - 2) Síntomas atípicos como diarrea o dolor abdominal intensos, exantema, artritis, rinitis, tos o síntomas neuromusculares, que suscitarían la necesidad de estudiar otros posibles diagnósticos.
 - 3) Aumento de los reactantes de fase aguda (PCR, VSG) en los periodos intercrisis, que podría sugerir brotes intermitentes de una enfermedad crónica.
 - 4) Historia familiar de fiebre recurrente, que conllevaría el diagnóstico de otros síndromes autoinflamatorios de origen genético.

La edad no debe ser un criterio que excluya el diagnóstico de la enfermedad, habida cuenta de que se han evidenciado casos de aparición tardía en adultos con características clínicas similares a las presentadas por los niños^{6,17}. En cualquier caso, cuando la enfermedad se inicia después de los 5 años de edad, es recomendable intensificar la búsqueda de otros diagnósticos, como otros trastornos autoinflamatorios, trastornos autoinmunes o tumores malignos⁹.

4.5.1 Diagnóstico diferencial^{1,2,6,18,19}

Ante la sospecha de afección por Síndrome PFAPA son numerosos los cuadros clínicos con los que establecer el diagnóstico diferencial. Son los siguientes, de entre los cuales los tres primeros son los principales.

1. Faringoamigdalitis infecciosas bacterianas o víricas recurrentes.

Aunque la clínica es similar a la del Síndrome PFAPA (fiebre, amigdalitis, adenitis...), se diferencian del mismo por la positividad del cultivo o de las pruebas de diagnóstico rápido en frotis faríngeo. Se trata de cuadros muy frecuentes en la edad pediátrica y su tratamiento varía según la causa sea vírica o infecciosa, siendo el tratamiento antibiótico efectivo en el segundo caso.

2. Neutropenia Cíclica, también llamada Hematopoyesis Cíclica.

Constituye la inmunodeficiencia primaria más parecida al Síndrome PFAPA, presentando, al igual que este, fiebre verdaderamente periódica. Se trata de un síndrome neutropénico poco frecuente, que, aunque puede aparecer de forma esporádica, suele heredarse de forma autosómica dominante, asociándose a la mutación del gen ELANE (antiguamente ELA2), localizado en el cromosoma 19, que produce un defecto en la granulopoyesis. Esto ocasiona neutropenia en sangre periférica, que favorece las infecciones causantes de los brotes característicos de la enfermedad, los cuales comienzan generalmente antes del primer año de edad. Los episodios febriles tienen lugar cada 21 días aproximadamente (intervalo de 14 a 35 días) y duran entre 5 y 7 días, presentándose con un nadir de neutrófilos de $500/\text{mm}^3$, monocitosis y, en ocasiones, una parada madurativa de la médula ósea.

Estos episodios se acompañan de fiebre, gingivitis (es más característica la enfermedad gingival extensa que las úlceras aftosas limitadas e intermitentes observadas en PFAPA), faringitis o adenopatías cervicales, produciéndose en alrededor de un 10% de los casos infecciones graves como neumonía, sepsis o peritonitis. La fiebre no responde a los corticoides, mientras que el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) reduce la frecuencia de los episodios. El cuadro suele cronificar con la edad y no se ha visto asociado a malignidad.

Inter crisis los pacientes se encuentran asintomáticos, las cifras de neutrófilos se normalizan y el desarrollo es normal.

Para establecer el diagnóstico, se requiere la realización de hemogramas seriados, al menos, tres veces por semana, durante un periodo de entre cuatro y seis semanas, a fin de ratificar el patrón cíclico.

3. Otros síndromes hereditarios de fiebres recurrentes, como el Síndrome TRAPS, el Síndrome Hiper-IgD (HIDS), también llamado Síndrome de Deficiencia de

Mevalonato Kinasa (MVK), la FMF, el Síndrome Autoinflamatorio Familiar Inducido por el Frío (FCAS), el Síndrome Síndrome de Muckle-Wells (MWS), el Síndrome Crónico Infantil, neurológico y cutáneo (CINCA) o la Enfermedad Inflamatoria Multisistémica De Comienzo Neonatal (NOMID). En la tabla 2 anexa figuran las principales diferencias entre los diferentes síndromes hereditarios de fiebres recurrentes.

4. Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

5. Enfermedades con patrón mixto autoinmune-autoinflamatorio.

La Enfermedad de Behçet, caracterizada por úlceras orales y genitales que pueden acompañarse de otras manifestaciones como uveítis, eritema nodoso, tromboflebitis, meningoencefalitis y fiebre sin periodicidad, y la Enfermedad de Crohn, cuya primera manifestación puede ser una fiebre episódica durante meses o años, sin periodicidad establecida, son otros cuadros con los que establecer el diagnóstico diferencial.

6. Infecciones recurrentes o crónicas, como Brucelosis, Borreliosis o Malaria.

7. Enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematosos Sistémico o la Artritis Idiopática Juvenil.

4.6 TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas pueden ser tanto médicas como quirúrgicas, si bien los únicos tratamientos que han demostrado ser útiles son, dentro de los primeros, los corticoides, la cimetidina, la colchicina y, entre los segundos, la amigdalectomía. En cualquier caso, y dada la buena evolución que presenta el Síndrome PFAPA de manera espontánea, resulta conveniente evaluar los beneficios y los riesgos de cada una de las posibles opciones terapéuticas con el fin de ofrecer a cada paciente un tratamiento individualizado⁸.

Por otro lado, también podría valorarse la adopción de una actitud expectante en aquellos casos en los que los brotes presenten una baja frecuencia y no produzcan una afectación importante en la vida del paciente³.

Son dos los pilares básicos para el manejo de esta enfermedad: el tratamiento de las crisis y la prevención y/o disminución de la frecuencia de los episodios.

4.6.1 Tratamiento del brote

El tratamiento fundamental en los brotes son los corticoides por vía oral. El uso de prednisona o prednisolona por vía oral, en dosis única de 1-2 mg/kg (máximo 60 g), constituye el tratamiento de elección, pudiéndose usar betametasona 0,1–0,2 mg/kg/día como alternativa^{2,3,6,8}. Ahora bien, en aquellos pacientes en los que recurran los síntomas a las 48-72 horas, la pauta recomendada es de 1 mg/kg/día el primer y segundo días, seguido de 0,5 mg/kg/día el tercero y cuarto días. Tras la administración del fármaco, la fiebre y la faringitis remiten en las siguientes 2-4 horas en más del 90% de los casos, aunque no ocurre lo mismo con las úlceras aftosas y la adenitis, que generalmente tardan más tiempo en desaparecer^{3,11}.

La administración de corticoides anula efectivamente los episodios individuales de PFAPA, pero no modifica los resultados a largo plazo y además puede acortar los periodos asintomáticos en un 20-25% de los casos^{1,8,11}.

No hay que olvidar que los corticoides, además del uso terapéutico, pueden ser utilizados también como criterio diagnóstico (la resolución de un cuadro de fiebre con una o dos dosis de prednisolona indica que estamos, muy probablemente, ante un cuadro de PFAPA)¹¹.

4.6.2 Tratamiento para prevenir y/o disminuir la frecuencia de los episodios

Cimetidina

De forma profiláctica, y por su efecto inmunomodulador, se ha empleado este fármaco, a dosis diaria de 20-40 mg/kg/día repartido en dos tomas al día (dosis máxima de 1200 mg/día), en pacientes con episodios de PFAPA frecuentes (uno cada 14 días o menos), lográndose en alrededor de un 30% de los casos una resolución completa de los episodios de fiebre, y en otro 30% la mejoría de las crisis y la disminución de su frecuencia. Si este tratamiento es eficaz debería mantenerse de seis a doce meses de forma continuada¹⁰. En caso de brote, puede combinarse con la administración de corticoides en dosis única^{3,8,11}.

Colchicina

La administración de colchicina a niños de 4 a 6 años (a dosis de 0,6-1.2 mg/día) y a mayores de 6 años (a dosis de 1,2-1,8 mg/día) resulta útil para aumentar el intervalo entre los brotes, especialmente en aquellos casos con mutaciones o variantes descritas en la FMF³. El uso de este fármaco como tratamiento profiláctico se basa principalmente en las similitudes clínicas y de laboratorio observadas entre la FMF y el Síndrome PFAPA, y la experiencia a largo

plazo con este medicamento en el tratamiento de la primera. Es por ello que, cuando la colchicina es efectiva en pacientes con PFAPA, se debe considerar un diagnóstico alternativo de FMF¹².

Hasta la fecha no se han realizado ensayos controlados aleatorizados que estudien los posibles efectos beneficiosos de la profilaxis con cimetidina y/o colchicina en pacientes con PFAPA. Los datos han sido obtenidos a partir de pequeñas series de casos, por lo que resulta preciso realizar más estudios que avalen la utilización de estos fármacos de una manera sistemática¹³.

Amigdalectomía con o sin adenoidectomía

En aquellos pacientes con Síndrome PFAPA que no responden al tratamiento médico o presentan episodios especialmente frecuentes, la amigdalectomía, con o sin adenoidectomía, constituye el único tratamiento quirúrgico eficaz, en cuanto induce la remisión y/o disminución de la frecuencia y la gravedad de los síntomas. Se ha aceptado una eficacia de alrededor de 65% en la resolución de los brotes, aunque, atendida la naturaleza benigna del síndrome, deben considerarse los riesgos potenciales de esta intervención^{1,2}. En cualquier caso, la mayoría de los pacientes continúan presentando estomatitis aftosa después de la amigdalectomía¹⁰.

El tratamiento médico y quirúrgico del síndrome fue objeto de comparación en un metaanálisis, descubriéndose que la amigdalectomía, con o sin adenoidectomía, era más efectiva en la resolución de los síntomas¹¹. Esta intervención se propone cuando los corticoides no son capaces de controlar los síntomas o si se acortan excesivamente los intervalos entre los episodios^{1,2}.

4.6.3 Nuevas terapias potenciales

Son numerosas las terapias experimentales que buscan conocer la eficacia de un gran número de inmunomoduladores, entre las que destacan los Inhibidores de la Interleukina-1 (Anakinra, Riloncept y Canakinumab), el Pidotimod, el probiótico K12 y la vitamina D (como posible regulador de la inflamación al estar sus niveles bajo en diversos trastornos inflamatorios). No obstante, se precisan estudios prospectivos en grandes cohortes de pacientes y ensayos clínicos aleatorizados que proporcionen resultados esclarecedores^{3,6,13}.

4.7 PRONÓSTICO

El pronóstico es excelente. Se trata de un síndrome de carácter benigno y autolimitado que se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes antes de llegar a la edad adulta, sin repercusiones notables en el desarrollo y el crecimiento de los niños y sin secuelas a largo plazo³. No se han reportado neoplasias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades infecciosas crónicas en estos pacientes⁸.

Generalmente, a los cuatro o cinco años de evolución, los episodios se van espaciando en el tiempo hasta desaparecer. Sin embargo, en algunos casos los síntomas se hacen menos intensos y frecuentes con el paso del tiempo, aunque no llegan a desaparecer, habiéndose reportado duraciones de hasta 18 años⁸.

Finalmente, es importante mencionar que los episodios febriles interfieren en la calidad de vida de los pacientes, provocando, entre otras consecuencias, absentismo escolar, afectación de las actividades diarias y desestructuración del funcionamiento familiar cada vez que recurre la enfermedad¹⁴.

5. DISCUSIÓN

En el presente estudio se han analizado metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y artículos relevantes para profundizar en el estudio del Síndrome PFAPA, cuyo conocimiento ha suscitado un creciente interés en las últimas décadas que se ve reflejado en el aumento del número de publicaciones relativas al tema.

Es preciso señalar que los resultados y las conclusiones de las publicaciones consultadas carecen de una evidencia de primer nivel, debido principalmente a que en su mayor parte se trata de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas de baja potencia estadística, con un tamaño muestral reducido y poco representativo de la población general. La baja incidencia de este síndrome, sumado en ocasiones al desconocimiento hasta hace unas décadas, hace que el tamaño muestral de los estudios sea pequeño.

Por otro lado, la evidencia disponible actualmente, en lo referente a cuestiones como la etiopatogenia, el diagnóstico o el tratamiento del síndrome, es en algunos casos contradictoria, propiciando la generación de sesgos importantes a la hora de unificar conocimientos y extraer conclusiones.

A día de hoy no existe un conocimiento preciso sobre la patogenia de este síndrome, aunque la mayoría de los estudios concluyen que en su origen se encuentra una respuesta inmunológica innata defectuosa junto con la activación desregulada de las células T³. No obstante, también se está estudiando una posible causa genética^{6,7}. El estudio adicional del mecanismo biológico resulta necesario para comprender mejor este trastorno y mejorar así en el futuro los regímenes de diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Los avances futuros de la investigación destinada a comprender la inflamación y el rol de sus agentes biológicos en la patogénesis de los trastornos autoinflamatorios sugerirán probablemente unas estrategias terapéuticas más específicas en el Síndrome PFAPA¹⁵.

Conviene destacar las dificultades diagnósticas derivadas de la escasa especificidad de los criterios diagnósticos, que, pese a la alta sensibilidad que presentan, se ha demostrado que también concurren en otros trastornos de fiebres periódicas, como son la FMF, el TRAPS o la MVK^{9,12,16}. Por otro lado, y no obstante la creciente evidencia sobre la posible aparición tardía del síndrome PFAPA durante la edad adulta, los actuales criterios de diagnóstico están concebidos para pacientes pediátricos y su aplicación en adultos requeriría de ajustes específicos aún no validados^{6,17}.

Ha de añadirse que, aunque las opciones disponibles para el tratamiento han venido aumentando en los últimos años, los datos de los estudios dedicados a este trastorno se limitan a pequeñas cohortes de pacientes o informes de casos únicos y proporcionan evidencia de calidad moderada a baja, por lo que no es posible establecer guías definitivas en lo referente al tratamiento de esta enfermedad¹³. Actualmente, se aboga por el uso de corticoides orales como tratamiento de elección en las crisis agudas y la amigdalectomía como tratamiento definitivo^{1,2,3,6,8}. No obstante, sería conveniente diseñar un ensayo clínico en el que se compare la efectividad de la amigdalectomía, con o sin adenoidectomía, para conocer la mejor opción de tratamiento.

Pese a que lo habitual en la práctica clínica es intentar razonablemente una prueba de colchicina para excluir el diagnóstico de FMF si se encuentra alguna mutación causante de MEFV, existen contradicciones en el papel que juega este genotipo en el Síndrome PFAPA. Algunos investigadores lo consideran un factor de riesgo, subrayando las diferencias en la expresión fenotípica y en la respuesta a la terapéutica, de acuerdo con la presencia o ausencia de variantes heterocigóticas MEFV. Esta hipótesis podría adquirir más relevancia en áreas geográficas donde la prevalencia de la variante MEFV es relativamente alta. No obstante, otros estudios no reportan significación estadística entre poseer o no el genotipo MEFV en lo que respecta a cuestiones clínicas, terapéuticas y de pronóstico²⁰.

Se advierte alguna contradicción en lo relativo al pronóstico de la enfermedad. Convencionalmente, el síndrome de PFAPA ha sido considerado una enfermedad benigna en comparación con otros trastornos de fiebres recurrentes debido a que se resuelve espontáneamente en la mayoría de los pacientes antes de llegar a la edad adulta, sin repercusiones en el desarrollo y crecimiento de los niños y sin secuelas a largo plazo. Sin embargo, además de que son varias las publicaciones recientes que ponen de manifiesto la notable repercusión que los brotes febriles tienen sobre las actividades cotidianas de las personas que los sufren y de sus familias^{14,20}, ha de tenerse en cuenta que el síndrome parece resultar menos benigno en los casos de pacientes adultos, en los que no se produce una resolución espontánea y el control de los brotes febriles constituye un desafío²⁰. Son precisos más estudios que validen estos resultados y correlacionen la calidad de vida con la actividad de la enfermedad.

6. CONCLUSIONES

El Síndrome PFAPA ha venido siendo objeto de una atención creciente por parte de la medicina pediátrica, debido al significativo impacto que la afección produce tanto en términos sociosanitarios como, de manera particular, en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren y de sus familias.

El síndrome, que constituye el trastorno de fiebre recurrente más común en la infancia, fue descrito por primera vez en 1987 por Marshall et al. y se caracteriza por episodios febriles con una duración de 3 a 6 días y una recurrencia regular (cada 3 a 8 semanas), asociados con al menos uno de los siguientes signos clínicos: estomatitis aftosa, adenitis cervical y faringitis; sin que se encuentren relacionados con una infección de las vías respiratorias superiores u otras infecciones localizadas.

La patogenia sigue sin conocerse de una manera precisa, si bien la mayoría de los estudios realizados hasta hoy concluyen que en el origen de este síndrome se encuentra una defectuosa respuesta inmunológica innata junto con la activación desregulada de las células T. No obstante, también se está estudiando una posible causa genética.

El diagnóstico del síndrome es clínico y se realiza a partir de los criterios diagnósticos propuestos por Marshall et al. en 1989 y modificados diez años después por Thomas et al.

Aunque se ha venido considerando una enfermedad exclusivamente pediátrica, son ya numerosos los informes que documentan casos de PFAPA de inicio en adultos. Sin embargo, los criterios de diagnóstico actuales están adaptados a pacientes pediátricos y su aplicación en adultos requiere ajustes específicos aún no validados.

No obstante haberse descrito recaídas tras la resolución del cuadro en la infancia, se trata de una enfermedad con un curso benigno, bien de forma espontánea o con el tratamiento adecuado. A este respecto, las opciones terapéuticas disponibles han aumentado en los últimos años, abogándose actualmente por el uso de corticoides orales como tratamiento de elección en las crisis agudas, y la amigdalectomía como tratamiento definitivo.

Ahora bien, aunque el pronóstico de curación es excelente, no hay que olvidar que esta enfermedad interfiere y compromete notablemente la calidad de vida de los pacientes durante los brotes, y que un retraso en el diagnóstico conlleva un mayor número de pruebas diagnósticas y tratamientos empíricos (como antibioterapia), aumentando de modo considerable los costes económicos derivados de la enfermedad. Conviene destacar así mismo que un conocimiento más preciso de este síndrome evitaría el uso de antibioterapia innecesaria.

Cabe concluir que la evidencia científica disponible en la actualidad resulta un tanto contradictoria en algunos aspectos, como en la etiopatogenia, el diagnóstico o el tratamiento del síndrome; por ello se estima conveniente una profundización en la investigación y estudio de esta afección con la finalidad de aclarar las incógnitas y propiciar un mayor consenso en lo relativo a las cuestiones citadas.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. *Bol Pediatr.* 2011;51(217):194-203.
2. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JL. 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. *Anales de Pediatría.* 2011;74(3):194.e1—194.e16.
3. Cubero Santos, A., Rivero Calle, I, Albañil Ballesteros, M.R., Dapena Archilés, M. Síndrome PFAPA. Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap). 2018

4. Ramos Amador JT, Rodríguez Cerrato V, Bodas Pinedo A, Carnicero Pastor MJ, Jiménez Fernández F, Rubio Gribble B. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de tres casos. *An Pediatr (Barc)*. 2000; 52: 59-6.
5. Kettunen S, Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, Uhari M, Renko M. Risk factors for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: a case-control study. *Eur J Pediatr*. agosto de 2018;177(8):1201-6.
6. Ali NS, Sartori-Valinotti JC, Bruce AJ. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome. *Clin Dermatol*. 2016;34(4):482-6.
7. Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(3).
8. Ricart Campos, S. Síndrome PFAPA. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1, 219-24.
9. Hofer, M., Pillet, P., Cochard, M. M., Berg, S., Krol, P., Kone-Paut, I at al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology*, 2017; 53(6):1125-1129.
10. Villanueva, C, Caballero, J, Álvez, F, Fernández, A, Silva, J.C. El síndrome de Marshall o PFAPA debe ser sospechado en la consulta de Atención Primaria. *Pediatría Atención Primaria*. 2009;11(44): 613-617.
11. Valdez T, Vallejo J. *Infectious Diseases in Pediatric Otolaryngology*. 1st Ed. Switzerland: Springer; 2016.
12. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2016;14(1):38.
13. Rigante, D, Gentileschi, S, Vitale, A, Tarantino, G, cantarini, L. Evolving Frontiers in the Treatment of periodic Fever, Aphthous stomatitis, pharyngitis, Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *The Israel Medical Association journal (IMAJ)*. 2017;19(7): 444-447.
14. Grimwood C, Kone-Paut I, Maryam P, Rossi-Semerano L, Hentgen V. Health-related quality of life in children with PFAPA syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:132.
15. 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;2015:563876.
16. Vanoni F, Federici S, Antón J, Barron KS, Brogan P, De Benedetti F, at al. An international delphi survey for the definition of the variables for the development of new classification criteria for periodic fever Aphthous stomatitis pharyngitis cervical adenitis (PFAPA). *Pediatr Rheumatol Online J*. 18 de abril de 2018;16(1):27.
17. Cantarini L, Vitale A, Sicignano LL, Emmi G, Verrecchia E, Patisso I, at al. Diagnostic Criteria for Adult-Onset Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome. *Front. Immunol*. 2017;8:1018.

18. Sundel, R., & Kaplan, S. L. Periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA syndrome). *UpToDate, Topic*. 2019.
19. Lachmann HJ. Autoinflammatory syndromes as causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)*. junio de 2015;15(3):295-8.
20. Gaggiano C, Rigante D, Sota J, Grosso S, Cantarini L. Treatment options for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children and adults: a narrative review. *Clin Rheumatol*. enero de 2019;38(1):11-7
21. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD008669.
22. Semianchuk VB. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome in children. *Wiad Lek*. 2017;70(1):144-7.
23. Lachmann HJ. Periodic fever syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(4):596-609.
24. Dusser P, Hentgen V, Neven B, Koné-Paut I. Is colchicine an effective treatment in periodic fever, Aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome? *Joint Bone Spine*. 2016;83(4):406-11.
25. Gazi U, Agada ME, Ozkayalar H, Dalkan C, Sanlidag B, Safak MA, et al. Tonsillar antimicrobial peptide (AMP) expression profiles of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;110:100-4.
26. Nigrovic, P. A., & Kaplan, S. L. Periodic fever syndromes and other autoinflammatory diseases: an overview. *UpToDate, Topic*. 2012;5597, 1-14.
27. Piñero Pérez R, Hijano Bandera F, Álvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *Anales de Pediatría*. 2011;75(5):342.e1-342.e13.
28. Pintado Muñoz, M., Carbajo Ferreira, J. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Primaria*. 2015;8(2):64-71.
29. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Marco Cattalini, Silvia Federici, Francesco Zulian et al. Differentiating PFAPA Syndrome From Monogenic Periodic Fevers. *Pediatrics*. 2009; 124:e721-e728.

8. ANEXOS

OTROS SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRES RECURRENTE							
	PFAPA	TRAPS	FMF	HIDS	FCAS	MWS	CINCA/NOMID
Herencia	¿?	AD/de novo	Pseudo-AD	AR	AD	AD	De novo
Cromosoma	¿?	12p13	16p13	12q24	1q44		
Gen	¿?	TNFRSF1A	MEFV	MVK	CIAS/NLRP3	CIAS1/NLPR3	CIAS1/NLRP3
Proteína afectada	¿?	Pirina	Receptor TNF	Mevalonato Kinasa	Criopirina		
Edad de inicio	2-5 años	<10 años	<20 años	<1 año	Neonatal	Escolar	Neonatal
Duración del episodio febril	3-6 días	De semanas a persistente	1-3 días	3-7 días	1-2 días	De 2-3 días a persistente	Persistente
Periodicidad	Sí	No	No	No	No	No	No
Frecuencia	2-8 semanas	Variable	Variable	Variable	Según exposición a frío	Continua	Continua
Clínica asociada	Faringitis Adenopatía cervical Aftas orales	Rash maculopapuloso migratorio Mialgias Artralgias Edema periorbitario Meningitis aséptica Esplenomegalia	Rash erisipeloides Abdomen agudo Artritis Mialgias Serositis (pleuritis)	Rash maculopapular Artralgias Dolor abdominal Aftas Vómitos Diarrea Adenopatías no cervicales	Pseudo-urticaria Artralgias Conjuntivitis Meningitis Sordera	Pseudo-urticaria Artralgias Conjuntivitis Sordera	Pseudo-urticaria Artralgias Uveítis Meningitis aséptica Sordera
Laboratorio en las crisis	Elevación reactantes fase aguda	Elevación reactantes fase aguda	Elevación reactantes fase aguda	Elevación reactantes fase aguda Elevación IgD Ácido mevalónico en orina	Elevación reactantes fase aguda	Elevación reactantes fase aguda	Elevación reactantes fase aguda
Tratamiento	Corticoides	Corticoides Etanercept/Anti-IL1	Colchicina	Anti IL-1	Evitar frío Anti IL-1	Anti IL-1	Anti IL-1
Riesgo de amiloidosis sin tratamiento	Ninguno	10-20%	25-60%	Inusual	25%	¿?	¿?

Tabla 2. Diferencias entre los principales síndromes hereditarios de fiebres recurrentes.