

# Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de tres casos

J.T. Ramos Amador<sup>a</sup>, V. Rodríguez Cerrato<sup>a</sup>, A. Bodas Pinedo<sup>a</sup>, M.J. Carnicero Pastor<sup>b</sup>, F. Jiménez Fernández<sup>b</sup> y B. Rubio Gribble<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

<sup>b</sup>Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 59-61)

### INTRODUCCIÓN

En la edad pediátrica, la fiebre periódica y las lesiones aftosas son signos que pueden causar morbilidad y dificultades diagnósticas y de manejo.

La fiebre recurrente o la fiebre prolongada de origen desconocido es una patología poco común en la población pediátrica<sup>1-4</sup>.

Los síndromes periódicos en los niños deberían ser incluidos entre las posibles causas de fiebre prolongada de diagnóstico incierto, en las cuales la fiebre recurrente es un signo característico<sup>5,6</sup>. Estos episodios febriles duran varios días y presentan recurrencias a intervalos regulares durante años. Su etiología no está bien definida. Ocurren en niños previamente sanos y habitualmente no interfieren con su normal crecimiento y desarrollo.

En 1987, Marshall et al describieron en 12 niños un nuevo síndrome periódico<sup>7</sup>. Este síndrome clínico se caracterizaba por ataques recurrentes de fiebre periódica asociados con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical. En 1989, Feder y Bialecki describieron un nuevo caso de características similares, denominando a este síndrome FAPA (fiebre, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical)<sup>8</sup>, llamado más tarde por Marshall y Edwards PFAPA, debido a la periodicidad característica de la fiebre<sup>9</sup>.

Se trata de un síndrome de difícil reconocimiento, a pesar de que hay más de 50 casos de evolución favorable descritos en la literatura. A pesar de su naturaleza benigna, puede ocasionar morbilidad grave junto con gran ansiedad en la familia.

Presentamos 3 casos enviados a un hospital terciario para evaluación de fiebre recurrente.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

En la tabla 1 se resumen los datos clínicos y de laboratorio de los 3 pacientes.

### Caso 1

Niño de 7 años de edad remitido para evaluación de episodios desde los 3,5 años de fiebre alta, faringitis, adenopatías cervicales y lesiones orales aftosas de 6-7 días de duración, que recurrían cada 1 o 2 meses. No se observaron lesiones genitales. Otros sistemas (articular, gastrointestinal, neurológico y visual) no se hallaban afectados. Durante el último año sólo presentó 2 episodios de fiebre recurrente y aftas orales de 0,5 cm de diámetro aproximadamente, localizadas en los pilares anteriores y que mejoraron espontáneamente.

### Caso 2

Niño de 8 años que desde los 3 años de edad presentaba brotes de fiebre (por encima de 38,5 °C) y úlceras orales de 3-4 días de duración que recurrían cada 1 o 2 meses. Las lesiones bucales se localizaban en la región lateral de la lengua y mucosa vestibular, y eran generalmente menores de 1 cm de diámetro. En la mayoría de las ocasiones se asociaban a adenitis cervical. No hubo afectación visual, articular, neurológica ni gastrointestinal. El desarrollo y crecimiento fueron normales para su edad. Recibió pautas cortas de prednisona oral durante varios episodios, con buena respuesta clínica. En uno de los episodios de fiebre, úlceras orales y gingivitis se aisló un herpes simple en una muestra de exudado faríngeo.

### Caso 3

Niña de 3 años de edad que desde los 17 meses presentaba episodios recurrentes de fiebre alta (40-41 °C) que respondían mal a los antipiréticos habituales. La fiebre se asociaba con linfadenopatía cervical y faringitis y duraba 4-5 días, con recurrencias cada 4-6 semanas y períodos asintomáticos entre ellas.

Durante el primer episodio se aislaron rotavirus en heces y virus respiratorio sincitial en un exudado nasofaríngeo. Las serologías y los cultivos de distintos líquidos

**Correspondencia:** Dr. J.T. Ramos Amador. Unidad de Inmunodeficiencias. Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Carretera de Andalucía, km. 5,4. 28041 Madrid.

Recibido en abril de 1999.

Aceptado para su publicación en junio de 1999.

**TABLA 1. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de 3 casos. Hallazgos clínicos**

Hallazgos clínicos	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad de diagnóstico	7 años	8 años	3 años
Sexo	Varón	Varón	Mujer
Duración de la enfermedad	3,5 años	5 años	1,5 años
Duración de los episodios	6-7 días	3-4 días	5 días
Fiebre alta	Sí	Sí	Sí
Estomatitis aftosa	Sí	Sí	Sí
Faringitis	Sí	+/-	+/-
Adenitis cervical	Sí	Sí	Sí
Otros síntomas	No	No	No
Leucocitosis	Sí	Sí	Sí
VSG alta	Sí	Sí	Sí
Tests de función inmunológica*	Normal	Normal	Normal
Autoanticuerpos	Negativo	Negativo	Negativo
Complemento	Normal	Normal	Normal

\*Tests de función inmunológica: incluyen valores de inmunoglobulinas, subpoblaciones linfocitarias y respuesta a mitógenos. Sólo en el caso 3 se determinó IgD.

corporales resultaron negativos durante los 10 restantes episodios, excepto uno de ellos en el que se aisló *Candida albicans* en un exudado orofaríngeo.

Después de un exhaustivo estudio, que incluyó sistema inmunológico e inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgD), no se encontró afectación de otros órganos.

La paciente respondió satisfactoriamente a una pauta corta de esteroides y ha permanecido asintomática durante más de 8 semanas.

## DISCUSIÓN

El síndrome PFAPA es una entidad poco conocida. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con un amplio espectro de enfermedades; además puede crear gran ansiedad a paciente, familiares y médicos. Su incidencia y etiología son desconocidas, aunque se ha relacionado

con trastornos inmunológicos. No se han observado patrones familiares.

El síndrome PFAPA se presenta generalmente antes de los 5 años en niños previamente sanos. Los episodios recurren periódicamente durante un período medio de 4 años (rango, 1-15 años) y no dejan secuelas a largo plazo. La sintomatología suele durar 4 o 5 días. Cada episodio comienza habitualmente con una elevación brusca de temperatura, hasta 40-41 °C, y se asocia con frecuencia a malestar general, escalofríos, lesiones aftosas únicas o múltiples, faringitis y linfadenopatías cervicales dolorosas. En ocasiones hay cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal y exantema eritematoso papular. No se suelen encontrar úlceras gástricas o genitales, artropatía ni afectación ocular o neurológica excepto la cefalea<sup>7-9</sup>. Durante los episodios febriles se suelen detectar leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda<sup>7-9</sup>. No se han identificado agentes de tipo infeccioso, y todos los estudios inmunológicos han sido normales, aunque el beneficio clínico obtenido durante el tratamiento con corticoides sugiere una base inmunológica. Los episodios se suelen resolver de modo espontáneo a los 4-5 días, recurriendo cada 4-5 semanas, con un rango de 2-9 semanas. Los intervalos asintomáticos tienden a aumentar con la edad. Generalmente el crecimiento y el desarrollo no se ven afectados.

A pesar de que los síntomas cardinales del síndrome PFAPA son fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y linfadenopatía cervical, el único hallazgo constante es la fiebre periódica. La ausencia de lesiones aftosas no lo excluye. En las primeras series publicadas de este síndrome, un 25% de los pacientes no tuvo estomatitis aftosa. Pensamos que los 3 pacientes que presentamos tienen síndrome PFAPA basándonos en los criterios propuestos por Marshall y Edwards en 1989<sup>7-9</sup>.

La fiebre mediterránea familiar, la neutropenia cíclica y la fiebre periódica con hiper-IgD deben ser incluidas en

**TABLA 2. Diagnóstico diferencial del síndrome PFAPA**

	PFAPA	Neutropenia cíclica	Hiper-IgD	FMF
Herencia	Esporádica	Esporádica	Recesiva	Recesiva
Edad de inicio	< 5 años	Precoz	Precoz	< 5 años
Periodicidad	4-6 semanas	21 días	Variable	4-8 semanas
Duración del episodio	4-5 días	4-10 días	4-7 días	1-2 días
Manifestaciones articulares	No	No	Sí	Sí
Manifestaciones gastrointestinales	No	No	Sí	Sí
Manifestaciones cutáneas	No	No	Sí	Sí
Infecciones	No	Sí	No	No
Serositis	No	No	No	Sí
Leucocitosis	Sí	No	Ocasional	No
Neutropenia	No	Sí	No	No
IgD (U/ml)	Normal	Normal	> 100	Normal
Pronóstico	Positivo	Negativo	Positivo	Amiloidosis
Tratamiento	Esteroides	G-CSF	(?)	Colchicina

PFAPA: fiebre periódica, faringitis, adenitis y estomatitis aftosa; FMF: fiebre mediterránea familiar.

el diagnóstico diferencial del síndrome PFAPA (tabla 2). La neutropenia cíclica se descartó en nuestros casos, ya que los recuentos seriados de leucocitos no revelaron el patrón característico de neutropenia periódica<sup>10-12</sup>. Otros síndromes periódicos como la hiperinmunoglobulinemia D<sup>13,14</sup> y fiebre mediterránea familiar<sup>15-17</sup> parecen improbables en nuestros pacientes, basándonos en las características clínicas, aunque sólo en uno de ellos se determinó la IgD, que fue normal.

En el tratamiento del síndrome PFAPA se han utilizado antibióticos, ibuprofeno, paracetamol, aspirina, esteroides, cimetidina y tonsilectomía. Los tratamientos orales con esteroides administrados al inicio de los ataques han mostrado mejoría de los síntomas y han acortado la duración de los episodios. Previamente a la administración de esteroides, se debe excluir el diagnóstico de estomatitis herpética. Algunos autores han propuesto la cimetidina como alternativa terapéutica, debido a sus propiedades inmunomoduladoras contra linfocitos T supresores<sup>18-20</sup>. Nosotros usamos cursos cortos de corticoides en dos de los pacientes.

Queremos resaltar el carácter benigno del síndrome PFAPA. La frecuencia e intensidad de los episodios suelen disminuir con la edad y desaparecen generalmente en la adolescencia. El reconocimiento de esta entidad clínica ayudará a mejorar el diagnóstico y el enfoque terapéutico, evitando estudios complementarios innecesarios y posibles hospitalizaciones; además, disminuiría la actual ansiedad en estos casos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, Schaller JG. Prolonged fevers of unknown origin in children: patterns of presentation and outcome. *J Pediatr* 1996; 12: 419-423.
2. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 1961; 40: 1-30.
3. Iohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin. *Clin Pediatr* 1977; 16: 768-773.
4. Knockaert D, Vanneste L, Vanneste S, Bobbaers H. Fever of unknown origin in the 1980s: an update of the diagnostic spectrum. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51-55.
5. Reimann HA. Periodic disease. *Medicine* 1951; 30: 219-245.
6. Arav-Boger R, Spire Z. Periodic syndromes of childhood. *Adv Pediatr* 1997; 44: 388-428.
7. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110: 43-46.
8. Feder HM, Bialecki CA. Periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 186-187.
9. Marshall GS, Edwards KM. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 658-659.
10. Lange RD, Jones JB. Cyclic neutropenia: review of clinical manifestations and management. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1981; 3: 363-367.
11. Schmitz S, Franke H, Wichmann HE, Diehl V. The effect of continuous G-CSF application in human cyclic neutropenia: a model analysis. *Br J Haematol* 1995; 90: 41-47.
12. Schmitz S, Franke H, Loeffler M, Wichmann HE, Diehl V. Model analysis of the contrasting effects of GM-CSF treatment on peripheral blood neutrophils observed in three patients with childhood-onset cyclic neutropenia. *Br J Haematol* 1996; 95: 616-625.
13. Drenth JPH, Haagsma CJ, Van der Meer JWM and the International Hyper-Ig D Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series hyper-IgD Group. *Medicine* 1994; 73: 133-134.
14. Grose C, Schnetzer JR, Ferrante A, Vladutiu AO. Children with hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 72-77.
15. Meyerhoff J. Familial Mediterranean fever: report of a large family, review of the literature, and discussion of the frequency of amyloidosis. *Medicine* 1980; 59: 66-77.
16. Saatci U, Ozen S, Ozdemir S, Bakkaloglu A, Besbas N, Topaloglu R et al. Familial Mediterranean fever in children: report of a large series and discussion of the risk and prognosis factors of amyloidosis. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 619-623.
17. Mache CJ, Goriup U, Fischel-Ghodsian N, Chen X, Schingshandl J. Autosomal dominant familial Mediterranean fever-like syndrome. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 787-790.
18. Feder HM. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 318-321.
19. White W, Ballou M. Modulation of suppressor-cell activity by cimetidine in patients with common variable hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 198-202.
20. Kurzock R, Auber M, Mavligit GM. Cimetidine therapy of herpes simplex virus infections in immunocompromised patients. *Clin Exp Dermatol* 1987; 12: 326-331.