



ORIGINAL

## Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis: síndrome PFAPA en Argentina

R. Rocco

Consultorios de Mediano Riesgo, Área Ambulatoria, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina

Recibido el 15 de diciembre de 2009; aceptado el 3 de octubre de 2010

### PALABRAS CLAVE

síndrome de fiebre periódica;  
adenopatías;  
faringitis y aftas;  
Fiebre periódica;  
Estomatitis aftosa;  
Aftas orales;  
Faringitis;  
Adenitis cervical;  
Conjuntivitis;  
Púrpura de Schönlein-Henoch

### Resumen

**Introducción:** El síndrome PFAPA es una patología benigna, no hereditaria, de etiología y patogenia desconocidas. Hay pocas publicaciones sobre esta fiebre periódica en Sudamérica. El propósito es comunicar la experiencia en un gran hospital pediátrico de Argentina.

**Pacientes y métodos:** Se diagnosticó PFAPA a 18 pacientes atendidos entre enero de 2002 y junio de 2009, en los Consultorios de Mediano Riesgo del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, de la Ciudad de Buenos Aires. Se utilizaron los criterios de Thomas et al modificados. El seguimiento continuó con la evaluación en los nuevos episodios febriles, citas y comunicaciones telefónicas.

**Resultados:** La edad promedio al inicio fue de 2,5 años (rango: 0,4-7,5) y transcurrieron en promedio 3,2 años (rango: 0,4-10,9) hasta el diagnóstico. Los episodios febriles duraban en promedio 4,5 días (rango: 2-8) y el intervalo medio entre el comienzo de las crisis fue de 23 días (rango: 15-30). Los ataques febriles cedieron con metilprednisona a 1 mg/kg o betametasona a 0,15 mg/kg en dosis única. Con una media de seguimiento de 2,6 años (rango: 0,5–5,9), 13 pacientes continúan con episodios febriles a intervalos promedio de 4,6 meses (rango: 1-12). Se consideran curados a 5 pacientes que no tuvieron crisis febriles por más de un año durante el período del estudio; en ellos, la enfermedad tuvo un promedio de duración de 4,7 años (rango: 1-9,7).

**Conclusiones:** El síndrome PFAPA es una patología esporádica, cuyo reconocimiento suele ser dificultoso. La metilprednisona y la betametasona han mostrado ser efectivas para controlar los síntomas de las crisis febriles. La remisión definitiva del síndrome puede ocurrir en los primeros años de evolución; aunque en la mayoría de los pacientes los episodios febriles continúan con aumento de los intervalos libres y atenuación de los síntomas, y la curación sin secuelas en edades prepuberales o en la adolescencia.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Periodic fever;  
adenopathy;  
pharyngitis and  
aphthae syndrome;  
Periodic fever;  
Aphthous stomatitis;  
Oral ulcers;  
Pharyngitis;  
Adenitis;  
Conjunctivitis;  
Schonlein-Henoch  
purpura

## Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis: PFAPA syndrome in Argentina

**Abstract**

*Introduction:* PFAPA syndrome is a benign, non-hereditary condition, of unknown etiology and pathogenesis. There are few reports of it in South America. The purpose of this article is to communicate the experience in a large pediatric hospital in Argentina.

*Patients and methods:* A total of 18 patients were diagnosed with PFAPA between 2002 and 2009 at the Medium Risk Clinic, Prof. Dr. Juan P. Garrahan Pediatrics Hospital, Buenos Aires City. The modified criteria reported by Thomas et al were used for diagnosis. The follow up continued with evaluations during new febrile episodes, clinic check ups and telephone calls.

*Results:* The mean age at onset of symptoms was 2.5 years (range: 0.4–7.5) and the mean lag time from onset of symptoms and diagnosis was 3.2 years (range: 0.4–10.9). Fever episodes lasted for a mean of 4.5 days (range: 2–8), with a mean interval of 23 days (range: 15–30) between the beginning of the attacks. Febrile episodes were treated with methyl prednisone at a dose of 1 mg/kg or betamethasone at a dose of 0.15 mg/kg in a single dose. With a mean follow up of 2.6 years (range: 0.5–5.9) 13 patients remain with febrile episodes at a mean interval of 4.6 months (range: 1–12). Five patients did not have febrile crisis for more than a year during the study period and they are considered cured; in this group the disease lasted a mean of 4.7 years (1–9.7).

*Conclusions:* PFAPA syndrome is a sporadic, difficult to diagnose, condition. Both methyl-prednisone and betamethasone have shown to be effective in controlling the symptoms during the febrile crisis. The definitive remission of the syndrome may occur in the first years of onset, although in most patients the febrile episodes continue with an increase of free intervals and attenuated symptoms, and full recovery in prepuberty or adolescence with no sequelae.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En 1987, Marshall et al<sup>1</sup> describieron un síndrome de fiebre periódica acompañado de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical en 12 pacientes. En 1989 lo designaron PFAPA, acrónimo formado por las siglas en inglés de los 4 signos principales que presenta esta patología y establecieron criterios diagnósticos<sup>2</sup>. En 1999, Thomas et al<sup>3,4</sup> modificaron los criterios y publicaron una serie de 94 pacientes. El síndrome PFAPA no es hereditario; su etiología y patogenia son desconocidas, el diagnóstico es clínico y obliga a excluir otras fiebres periódicas o recurrentes<sup>4-10</sup>. Hay pocas publicaciones sobre casos en Sudamérica.

Los objetivos son describir la presentación, el curso clínico, los hallazgos de laboratorio, el tratamiento con esteroideos y el seguimiento de pacientes con síndrome PFAPA.

## Pacientes y métodos

Todos los pacientes con episodios de fiebre recurrente admitidos entre enero de 2002 y junio de 2009, en los Consultorios de Mediano Riesgo del Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina, fueron evaluados para establecer el diagnóstico de síndrome PFAPA. En la primera consulta se hicieron una anamnesis rigurosa y un examen físico completo. El diagnóstico de síndrome PFAPA se estableció utilizando los criterios de Thomas et al<sup>4</sup> modificados (tabla 1), que incluyen: fiebre recurrente con intervalos regulares de comienzo habitual antes de los 5 años; síntomas y signos acompañantes, pero sin infección

de la vía aérea superior, con al menos 1 de los siguientes signos: estomatitis aftosa o aftas orales, adenitis cervical, faringitis con o sin amigdalitis exudativa; exclusión de neutropenia cíclica; intervalo asintomático entre los episodios; crecimiento y desarrollo normales; seguimiento mínimo de 3 a 6 meses.

La evaluación de al menos una crisis febril se tomó como indispensable para establecer el diagnóstico. El seguimiento se hizo con la atención en nuevos episodios febriles, citaciones y comunicaciones telefónicas. A todas las madres se les entregó un informe escrito breve, con las características y el tratamiento del síndrome.

Para las variables continuas, como la edad, el tiempo transcurrido y los resultados de laboratorio, la estadística descriptiva fue calculada e informada como el promedio o la media y sus valores mínimo y máximo, definidos como rango para cada parámetro.

## Resultados

En total, 24 pacientes cumplieron con los criterios diagnósticos, pero 6 fueron excluidos por seguimiento incompleto. Los 18 con documentación adecuada de la periodicidad de las febriles, 11 varones y 7 mujeres, no tenían antecedentes patológicos de relevancia, excepto un niño que a los 8 meses comenzó los cuadros febriles de PFAPA y a los 23 meses presentó púrpura de Schönlein-Henoch; la vasculitis remitió por completo y nunca recidivó.

Los pacientes y sus progenitores son argentinos. La genealogía de las familias muestra que casi todas son de

**Tabla 1** Criterios usados para el diagnóstico de PFAPA

- I. Fiebre periódica de comienzo habitual antes de los 5 años.
- II. Síntomas y signos acompañantes, pero sin infección de la vía aérea superior, con al menos 1 de los siguientes signos:
  - a) Estomatitis aftosa o aftas orales
  - b) Adenitis cervical
  - c) Faringitis con o sin amigdalitis exudativa
- III. Exclusión de neutropenia cíclica
- IV. Intervalo asintomático entre los episodios, los mismos deben resolverse por completo
- V. Crecimiento y desarrollo normales.
- VI. Seguimiento mínimo de 3 a 6 meses

PFAPA: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis. Modificado de Thomas KT et al.<sup>4</sup>.

origen latinoamericano y sólo 3 de ellas tienen ancestros muy alejados de europeos no latinos. Cinco pacientes viven en la Ciudad de Buenos Aires, 12 en el Gran Buenos Aires y una niña en otra provincia. Sobre antecedentes familiares de fiebres periódicas o recurrentes de evoluciones prolongadas, solamente un padre presentó episodios febriles desde niño hasta los 35 años, similares a la enfermedad de su hija.

La edad promedio de los pacientes al comienzo de los episodios febriles era de 2,5 años (rango: 0,4-7,5); el lactante más pequeño tenía 5 meses y el niño de más edad 7 años y 6 meses. Todos los pacientes presentaban episodios recurrentes de fiebre y el tiempo promedio transcurrido desde el primer episodio de PFAPA hasta el diagnóstico fue de 3,2 años (rango: 0,4-10,9). En la mayoría de los pacientes la fiebre era de comienzo abrupto, con registros máximos de 39°C a 41,7°C. La duración media de los episodios con temperaturas superiores a 38,3°C era de 4,5 días (rango: 2-8) y constante para cada paciente. El 50% tuvo un número variable de pródromos consistentes en malestar general, irritabilidad, llanto fácil, decaimiento, palidez, ojeras, dolor abdominal, diarrea leve, dolores de miembros, artralgias, adenopatías cervicales y aftas orales, entre 12 a 36 h antes del inicio de la fiebre.

Los 18 pacientes presentaron faringitis, 15 con amigdalitis exudativa en todas o en la mayoría de las crisis y 3 en muy pocos episodios. Adenopatías cervicales bilaterales hubo en 13 casos y unilaterales en 4 sujetos. Aftas orales se detectaron en 8 pacientes, 6 de ellos con estomatitis moderada a severa, mientras que 2 sólo tenían 1 o 2 aftas en los episodios. La tabla 2 muestra los signos y síntomas acompañantes de la fiebre. Los padres relataron sensación de gravedad en el padecimiento de sus hijos debido a: las características de la fiebre en todos, la palidez terrosa y la odinofagia en la mayoría, el tamaño de las adenopatías o la estomatitis severa en algunos. El dolor abdominal fue siempre leve o moderado y nunca con signos de inflamación peritoneal. Los vómitos de escaso volumen y baja frecuencia, y la diarrea leve no impidieron el aporte oral de líquidos ni alteraron la hidratación de los pacientes. Los dolores de miembros de intensidad moderada a severa, se interpretaron como mialgias sin edema de tejidos blandos y son un factor importante del estado de decaimiento y la adinamia que tienen los pacientes. Las artralgias de

intensidad leve a moderada, sin tumefacción articular ni limitación funcional, tenían localización unilateral o bilateral en las articulaciones de muñecas, rodillas y/o tobillos. La conjuntivitis bilateral sin secreción, con enrojecimiento moderado y sin molestias oculares, se observó desde 12 h previas al comienzo de la fiebre en los tres últimos episodios en un niño, con 1,9 años de evolución del síndrome, y que había comenzado las crisis febriles a los 9 meses. Algunos síntomas y signos se fueron agregando en los sucesivos episodios febriles o porque la edad de los chicos permitía que lo manifestaran. Hacia el final de cada episodio la fiebre cedía gradualmente en 24 a 48 h, así como la mayoría de los síntomas acompañantes, pero en algunos pacientes podían persistir la adinamia, las adenopatías, los dolores en miembros y las artralgias 1 a 3 días más; en cambio, la estomatitis aftosa severa se resolvía entre 5 a 10 días. Ningún paciente presentó infecciones piógenas severas recurrentes ni gingivitis crónica. Tampoco se registraron episodios de artritis, miositis, pleuritis, uveítis o meningitis, ni se precipitó el cuadro de PFAPA por la administración de las vacunas.

El intervalo medio entre el comienzo de cada crisis febril, casi constante durante el transcurso de la máxima expresión de la enfermedad, era de 23 días (rango: 15-30) y similar a un reloj biológico en 10 pacientes. Antes del diagnóstico de síndrome de PFAPA, algunos pacientes fueron alargando el intervalo libre de fiebre y, a excepción de 1, nunca más allá de 3 meses.

Los datos relevantes de laboratorio registrados en los episodios febriles fueron los hemogramas, con un promedio de 12.634 leucocitos por mm<sup>3</sup> (rango: 4.900-26.800), la neutrofilia con valor medio de 68% (rango: 40-85), la velocidad de sedimentación globular con una media de 42 mm/h (rango: 16-70) (tabla 3) y la presencia de flora orofaríngea habitual en más del 90% de los numerosos cultivos faríngeos

**Tabla 2** Signos y síntomas de los 18 pacientes con PFAPA expresado en números (N.º) y porcentaje (%).

	N.º	%
<i>Faringitis</i>	18	100
<i>Adenitis cervical</i>	17	94
Bilateral	13	
Unilateral	4	
<i>Aftas orales</i>	8	44
<i>Dolor abdominal</i>	12	67
<i>Cefalea</i>	12	67
<i>Escalofríos</i>	12	67
<i>Náuseas/vómitos</i>	10	56
<i>Dolores de miembros</i>	8	44
<i>Diarrea leve</i>	3	17
<i>Artralgias</i>	3	17
<i>Rinitis</i>	3	17
<i>Erupción</i>	3	17
<i>Tos</i>	2	11
<i>Conjuntivitis sin secreción</i>	1	6
<i>Fiebre más los 3 signos mayores:</i>	7	39
<i>estomatitis</i>		
<i>aftosa + faringitis + adenitis</i>		

PFAPA: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis.

**Tabla 3** Datos de laboratorio durante los episodios febriles en 18 pacientes con PFAPA.

Examen	Promedio	Rango
Hemoglobina (g/dl)	11,8	(9,2-13,2)
Leucocitos (X mm <sup>3</sup> )	12.634	(4.900-26.800)
Neutrófilos (X mm <sup>3</sup> )	8.574 (68%)	(3.479-18.480)
Plaquetas (X mm <sup>3</sup> )	259.200	(150.000-700.000)
VSG (mm/h)*	42	(16-70)

PFAPA: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis;  
VSG: velocidad de sedimentación globular.

\* Sólo en 17 pacientes.

tomados a todos los pacientes. La antiestreptolisina O se evaluó en 7 pacientes y fue inferior a 200 U/ml. Los hemogramas efectuados durante los intervalos libres de fiebre no mostraron anomalías. En 14 niños se determinaron las inmunoglobulinas séricas, con cifras normales en la mayoría y aumentadas en porcentajes variables en el resto. En 7 pacientes se obtuvo el valor de IgD, con resultado promedio de 5,28 mg/dl (rango: 0,2-14).

Por las características clínicas y evolutivas y las pruebas complementarias de los pacientes atendidos, se descartaron la neutropenia cíclica, las fiebres periódicas hereditarias y otras causas de fiebre recurrente.

El tratamiento con antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos durante la fiebre sólo lograba un alivio momentáneo, ya que la temperatura pocas veces descendía a menos de 37,5 °C y en 2 a 4 h retomaba los valores límites señalados. Distintos antibióticos usados en los primeros episodios febriles, se abandonaron por ineficaces.

Excepto un niño no tratado, 17 pacientes recibieron 1 mg/kg/dosis de metilprednisona por vía oral o su equivalente de 0,15 mg/kg/dosis de betametasona, en lo posible en las primeras 24 h desde el inicio de la fiebre. La respuesta se evaluó en 149 tratamientos (episodios). A partir del momento de la toma del corticoide, se obtuvo la remisión del cuadro, con la siguiente secuencia: en 2 a 6 h cedía la fiebre, que en algunos pacientes era seguido de hipotermia leve, antes de las 24 h desaparecía la odinofagia y el paciente recuperaba el estado de bienestar y la conducta propia de la edad, en coincidencia con el examen normal de las fauces y la marcada reducción de las adenopatías, y en una minoría podían persistir las aftas hasta el segundo o tercer día en los pacientes con estomatitis severa. En 4 pacientes, que en algunos episodios tuvieron reaparición de la fiebre o persistencia de los dolores de miembros o de la estomatitis, se decidió repetir la dosis inicial del corticoide a las 24 h o aumentarla en dosis única. Con la segunda dosis, si la fiebre había reaparecido cedía en 2 a 3 h, seguida de hipotermia transitoria, con supresión de síntomas y signos antes de las 24 h y sólo por excepción, podían persistir aftas de menor tamaño un día más; con 1,5-2 mg/kg de metilprednisona (no más de 40 mg) o equivalente en betametasona (no más de 6 mg) en dosis única, se observó la misma secuencia. En el niño con conjuntivitis, ésta remitía a las 12 h de tomar el esteroide.

El uso de corticoides provocó el acortamiento del intervalo libre en una niña, pero pasados unos meses se fue alargando hasta superar el observado antes de ser medicada; en los otros 16 pacientes, 7 no modificaron el intervalo, aun-

que posteriormente 6 lo aumentaron; en 5 pacientes ya se estaban espaciando las crisis y continuaron en esa tendencia, y en los otros 4 el intervalo se hizo mayor desde la administración de los esteroides, no pudiendo descartarse coincidencias con la evolución natural de la enfermedad.

La duración y la intensidad de los episodios febriles no se modificaron en el niño que no recibió corticoides. Sin embargo en 4 pacientes con evoluciones promedio de 7,5 años (rango: 5,6-9,9), los episodios se presentaron con menor intensidad y mejor respuesta a los antitérmicos. Si no recibían esteroides, se observaba que algunos síntomas y signos acompañantes se atenuaban o no aparecían y que disminuía la duración de los días de fiebre.

Una niña fue amigdalectomizada con 4,4 años de evolución de PFAPA; sólo estuvo asintomática 5 meses.

Todos los pacientes atendidos mostraron crecimiento y maduración acorde a la edad.

Con una media de seguimiento de 2,6 años (rango: 0,5-5,9), 13 pacientes continúan con episodios febriles a intervalos promedio de 4,6 meses (rango: 1-12), con una evolución media de la enfermedad de 5,4 años (rango: 0,6-11,2).

En 5 pacientes que durante el período del estudio no tuvieron crisis febriles durante más de un año, incluido el niño no tratado con esteroides, la enfermedad duró en promedio 4,7 años (rango: 1-9,7) y se los considera curados. En ellos, el intervalo libre al comienzo del síndrome era de 23 días (rango: 18-27) y entre los 2 últimos episodios de 3 meses (rango: 1-10).

## Discusión

Son pocos los informes sobre síndrome de PFAPA en Sudamérica<sup>5,8</sup>; en España, se han publicado algunos casos<sup>11-13</sup>. En esta serie como en otras, la mayoría de los 18 pacientes son varones<sup>1,4,9-11</sup>. Se destaca el niño que padeció púrpura de Schönlen-Henoch, asociación no descrita y seguro por azar, ya que el compromiso vasculítico en el síndrome de PFAPA es inexistente y la participación cutánea escasa. La edad promedio al comienzo de los cuadros febriles fue de 2,5 años, el lactante más pequeño tenía 5 meses y sólo un niño más de 5 años. Otros estudios muestran edades promedio de comienzo de 1,9 años<sup>9</sup>, 2,8 años<sup>4</sup> y 4,2 años<sup>10</sup>; el paciente más pequeño fue un bebé de un mes<sup>9</sup> y los niños de mayor edad de 6, 7 y 10 años<sup>9,10,12</sup>, por lo tanto se hace flexible el límite superior de edad para los criterios diagnósticos<sup>6</sup>. El tiempo promedio transcurrido de 3,2 años desde los primeros episodios hasta el diagnóstico, que en 2 series fue de 1,2 años<sup>9</sup> y 3,3 años<sup>11</sup>, muestra las dificultades para reconocer el síndrome de PFAPA.

Las crisis febriles sin tratamiento duraron en promedio 4,5 días (rango: 2-8), con poca variación a lo relatado por otros autores<sup>1,4,10,11</sup>, aunque se señala un rango de 1 a 14 días<sup>9</sup>. Los pródromos observados en el 50% de los pacientes son de valor para poner en alerta a la familia y no demorar la consulta o el tratamiento y una serie los señala en el 78%<sup>4</sup>, con escasa o ninguna mención por otros autores. La faringitis con o sin amigdalitis exudativa se diagnosticó en el 100% de las crisis y se informó en el 66-100% de los pacientes<sup>1,4,9-11</sup>. Algunos autores señalan absoluta predominancia de uno de los dos cuadros<sup>6,8,10</sup>, pero otros no

especifican este dato semiológico<sup>1,4,9,11</sup>; esta distinción no influye en la conducta diagnóstica, como se señala en los criterios (tabla 1). La adenitis cervical, que compromete a los ganglios submaxilares profundos ubicados debajo del gonión y a los vecinos de la cadena yugular, se verificó en el 94% de los pacientes. Otros autores la observan del 61 al 100% de las crisis febriles<sup>1,4,9,11</sup> y no aclaran si la adenitis es unilateral o bilateral (tabla 2). La presencia de aftas orales con o sin estomatitis severa fue del 44% y se informa del 22 al 75% en otras series<sup>1,4,6,9</sup>; es un signo de lo más variable en su presentación, aun en el mismo paciente y se pueden agregar en sucesivos episodios<sup>4</sup>. Los otros síntomas y signos acompañantes (tabla 2) están descritos en porcentajes variables por los autores<sup>4,6,9</sup>. El dolor abdominal se registró en el 67% de los casos y se señala en el 49, el 65 y el 18% en otros estudios<sup>4,9,10</sup>. Las náuseas y los vómitos estuvieron en el 56%, comparado con el 52 y el 35% de otras series, respectivamente<sup>4,9</sup>. La diarrea leve correspondió al 17% de los pacientes y se relata en el 30 y el 13% por otros autores<sup>4,9</sup>. El cortejo gastrointestinal y abdominal no suele ser de envergadura<sup>1,4,9,10</sup>, pero es importante su adecuada valoración para establecer diferencias con otras fiebres periódicas<sup>7</sup>. Los dolores de miembros presentes en el 44% de los pacientes se interpretan como mialgias, no se mencionan en 2 series numerosas<sup>4,10</sup>, pero sí en el 22% de un estudio<sup>9</sup> y como un síntoma común y severo por un autor<sup>6</sup>. Contribuyen al estado de abatimiento del paciente y lo relacionan con claridad los niños de mayor edad y adolescentes. Poca mención se hace a las artralgiás<sup>10</sup>, con el 11%, similar al 16% de esta serie, y pueden estar enmascaradas por los dolores severos de los miembros. Se destaca la conjuntivitis bilateral sin secreción en un paciente, que sólo se ha comunicado previamente en un niño de 9 años<sup>14</sup>, y que obliga a descartar otras patologías febriles agudas o recurrentes<sup>7,15</sup>. El intervalo libre entre cada episodio debe ser asintomático (tabla 1)<sup>1,4,6,9,10</sup>, es muy regular en cada paciente y se observó con una duración de entre 15 y 30 días; otras series señalan la periodicidad como relevante y muestran variaciones de 1 a 9 semanas de intervalo<sup>1,4,6,9,10</sup>. En la evolución espontánea a largo plazo, se comprobó el aumento del intervalo entre las crisis en este y otros estudios<sup>1,4,9</sup>. Tasher et al<sup>9</sup> señalan un patrón evolutivo de remisiones y recaídas en el 25% de sus pacientes, con intervalos promedio de 8,5 meses (rango: 4-36 meses).

Los reactantes de fase aguda aumentados, como expresión del estado inflamatorio y los cultivos de la faringe con flora orofaríngea habitual en la gran mayoría de los pacientes, con ausencia del estreptococo  $\beta$  hemolítico grupo A, son los elementos trascendentes del laboratorio<sup>4-6,10-12</sup>. Los valores de IgA, IgG e IgM, nunca fueron inferiores a cifras normales en 14 pacientes, no contribuyeron al diagnóstico y deberían solicitarse cuando se sospeche inmunodeficiencia<sup>1,4,10</sup>. La IgD evaluada en 7 pacientes, mostró cifras máximas de 14 mg/dl (100 U/ml), que es el valor de corte para el síndrome de hiper-IgD<sup>7</sup>; iguales resultados obtuvieron Thomas et al<sup>4</sup> en 16 pacientes; en cambio, 12 de 18 pacientes de Padeh et al<sup>10</sup> tuvieron valores ligeramente superiores, desconociéndose la causa<sup>6</sup>.

La dosis única de 1 mg/kg de metilprednisona o equivalente en betametasona para abortar las crisis febriles es espectacular; rara vez se debe repetir la dosis o aumen-

tarla y se aconseja como esquema de tratamiento inicial. Thomas et al<sup>4</sup> utilizan la prednisona o prednisolona a 1 o 2 mg/kg dosis, repetida a las 24 horas. La prednisona en dosis única se usó en una serie a 2 mg/kg<sup>6,10</sup> con ajuste a dosis menores según la respuesta individual, y en otra serie a 0,6 mg/kg (rango: 0,15-1,5) que en ocasiones se repitió a las 24 h<sup>9</sup>; en ambos estudios se emplearon dosis equivalentes de betametasona<sup>9,10</sup>. La estomatitis aftosa severa es el signo de más lenta respuesta al tratamiento<sup>4,6,10</sup>. El uso de esteroides no previene futuros episodios, pero mantiene su eficacia en cada crisis<sup>4,6,9,10</sup>. El enfriamiento cutáneo transitorio que se percibió en los pacientes al remitir la fiebre, puede ocurrir en todas las edades y es más notable con el aumento de la dosis de corticoides, es causa de preocupación en la familia y otros estudios no lo señalan.

El tratamiento exitoso con corticoides no modificó el intervalo entre las crisis febriles en 7 pacientes (39%) como se describe en el 35 y el 50% de otras series<sup>4,9</sup>, pero provocaron la disminución del intervalo libre en un paciente (5%) y así lo señalan otros autores en el 11, el 19 y el 17% de sus pacientes, respectivamente<sup>4,9,10</sup>. El aumento de los intervalos entre los episodios que se observó en el 56% de esta serie, posterior al tratamiento con esteroides, se relata en el 13 y el 31% en 2 estudios<sup>4,9</sup>.

En esta serie no se pueden sacar conclusiones por la amigdalectomía. Esta última, con o sin adenoidectomía, se ha practicado en pacientes seleccionados con resultados alentadores<sup>4,16,17</sup>. Se ha hecho el diagnóstico retrospectivo de síndrome de PFAPA, en pacientes amigdalectomizados por faringitis de repetición<sup>18</sup>.

En el seguimiento promedio de 2,6 años, 13 pacientes (72%) continúan con episodios febriles a intervalos promedio de 4,6 meses, con una media de enfermedad de 5,4 años (rango: 0,6-11,2). Esta evolución es bastante similar a un subgrupo de 11 pacientes de la serie de Thomas et al<sup>4</sup>. Ellos hicieron una media de seguimiento de 3,3 años (rango: 1 mes-9,4 años) en 83 pacientes, 49 (59%) continúan con ataques febriles, 38 (46%) a intervalos promedio de 26 días, que al inicio del síndrome eran de 28 días, y sólo 11 pacientes (13%) aumentaron los intervalos libres a un promedio de 118 días, con una media de 6,8 años de enfermedad. Tasher et al<sup>9</sup> siguieron un promedio de 2,2 años (rango: 0,5-6) a 54 pacientes, 23 (42%) tuvieron episodios más cortos y menos frecuentes a lo largo del tiempo.

En los 5 pacientes curados (28%), que extendieron el intervalo asintomático a una media de 3 meses, la enfermedad duró en promedio 4,7 años. De los 83 pacientes de Thomas et al<sup>4</sup>, 34 (41%) estuvieron libres de crisis febriles 1 año o más tiempo, en ellos la enfermedad tuvo una duración media hasta el último episodio de 4,5 años; en este grupo, los intervalos libres al inicio fueron en promedio de 28 días y cercanos a la remisión prolongada de 42 días. Padeh et al<sup>10</sup> siguieron a 28 pacientes una media de 5 años (rango: 1,8-9,8); 9 curaron con una duración promedio de la enfermedad de 8 años.

La atenuación y la menor duración de los episodios febriles que se observaron en 4 pacientes con una evolución promedio de 7,5 años, también se mencionan en una serie en 2 pacientes con intervalos afebriles muy prolongados y 17 años de enfermedad<sup>4</sup> y en 23 pacientes de otra serie<sup>9</sup>.

El síndrome de PFAPA comparte hallazgos para considerarlo una enfermedad infecciosa o una disfunción del

**Tabla 4** Síndromes de fiebre periódica

	PFAPA	Neutropenia cíclica	Síndrome hiper-IgD	FMF	TRAPS
Ascendencia predominante	Ninguna	Ninguna	Holandeses, franceses	Judíos, armenios, turcos, árabes	Irlandeses, escoceses
Comienzo antes de los 5 años	Sí	Sí	Muy frecuente	Poco frecuente	Frecuente
Duración de los episodios febriles	2 a 8 días	3 a 5 días	4 a 6 días	Horas a 4 días	De 1 a 4 semanas
Intervalo entre los episodios febriles	2 a 9 semanas	21 ± 3 días	4 a 6 semanas	Variable	Variable
Causa	Desconocida	Mutación de gen ELA2	Mutación del gen MVK	Mutación del gen MEFV	Mutación del gen TNFRSF1A
Herencia	—	A. dominante. Esporádica	A. recesiva	A. recesiva	A. dominante
Tratamiento	Corticoides, cirugía, cimetidina	Factor estimulante de colonias granulocíticas	Ninguno, ¿esteroides?	Colchicina	Esteroides, etanercept
Secuelas	Ninguna	De las infecciones. Pérdida de piezas dentales	Ninguna. Evolución atenuada con los años	Amiloidosis	Amiloidosis 15 al 25%

ELA 2: gen de la elastasa de los neutrófilos; FMF: fiebre mediterránea familiar; hiper-IgD: hiperinmunoglobulinemia D; MVK: gen de la enzima mevalonato cinasa; PFAPA: fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis, adenitis cervical; TNF: factor de necrosis tumoral; TNFRSF1A: gen de la superfamilia 1A del receptor del TNF; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral; MEFV: gen de la proteína pyrin/marenostrin.

Tomado de referencias 4-7 y 20-24.

sistema inmunitario. Long<sup>8</sup> hizo un excelente análisis sobre el tema. Como se han detectado aumento de citocinas proinflamatorias durante y entre los episodios febriles<sup>19</sup>, junto a la eficacia del tratamiento con corticoides, se afianza la hipótesis de una disregulación inmunológica<sup>11,19</sup>. Resulta intrigante la observación del aumento espontáneo de los intervalos entre las crisis febriles y las variaciones en la duración de la enfermedad.

Periodicidad, fiebre, faringitis, aftas orales y adenopatías son signos compartidos por el síndrome de PFAPA y la neutropenia cíclica<sup>20</sup> (tabla 4). Pero en esta última patología se observan gingivitis y periodontitis crónicas, infecciones bacterianas recurrentes cutáneas, mucosas o sistémicas severas, no observadas en pacientes de esta serie, que además no registraron neutropenia en los numerosos hemogramas efectuados con y sin fiebre. En la neutropenia cíclica, los días de fiebre pueden variar por las infecciones intercurrentes.

La sucesión de enfermedades comunes<sup>5</sup> en lactantes y preescolares suele ser estacional a intervalos variables y cortos, y puede simular «un niño siempre enfermo»; a diferencia del síndrome de PFAPA, que tiene cortejo clínico que se repite, intervalos libres de enfermedad con periodicidad estable, y además son chicos que presentan menos enfermedades comunes, comparados con sus hermanos o niños de edades similares<sup>4</sup>. Los niños que presentan síndrome PFAPA son activos y sanos en los intervalos libres, con crecimiento y desarrollo normales<sup>1,4,10</sup>.

Las diferencias entre el síndrome PFAPA y las fiebres periódicas familiares o síndromes autoinflamatorios se pueden establecer en general y en particular<sup>6,7,21</sup> (tabla 4). La fiebre mediterránea familiar (FMF)<sup>22</sup>, el

síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (hiper-IgD)<sup>23</sup> síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral (TRAPS)<sup>24</sup> son enfermedades genéticas, con importante base étnica, se manifiestan en los primeros meses o años y se presentan de por vida, los episodios febriles y los intervalos libres son variables en duración aun en el mismo paciente, no son fiebres estrictamente periódicas; no se describe faringoamigdalitis en las crisis febriles. Las pruebas de genética molecular confirman los diagnósticos.

En la FMF las crisis aparecen en los primeros 10 años en el 80% de los pacientes<sup>6</sup>; la fiebre puede ser el único signo en los niños pequeños<sup>6</sup>. Peritonitis, pleuritis, artritis, mialgias, erupción tipo erisipela y escrotitis completan la clínica<sup>7,22</sup>, y la mayoría de los no tratados desarrolla amiloidosis<sup>6,21,22</sup>. El síndrome de hiper-IgD muestra los episodios febriles acompañados de adenopatías cervicales voluminosas, síntomas abdominales severos con dolor, vómitos y diarrea, exantemas, artralgias, artritis, esplenomegalia y en una minoría aftas orales y vaginales<sup>7,21,23</sup>. La aplicación de las vacunas puede desencadenar las crisis febriles típicas del síndrome<sup>7,21,23</sup>. El valor de la IgD se encuentra por encima de 100 U/ml (14 mg/dl)<sup>23</sup>, aunque hay descritos casos con valores normales<sup>25</sup>; el 80% de los pacientes muestra cifras de IgA mayores de 260 mg/dl<sup>23</sup>. El síndrome TRAPS, que es provocado por deficiencia del receptor soluble del factor de necrosis tumoral, presenta mialgias severas, erupción en placas, conjuntivitis dolorosa, edema periorbitario, dolor abdominal, artritis, dolor pleurítico y escrotitis<sup>7,21,24</sup>, y hasta el 25% pueden presentar amiloidosis<sup>5,21</sup>. Las tres entidades cursan sus ataques febriles con aumento de reactantes de fase aguda en sangre.

En conclusión, el síndrome de PFAPA es una patología esporádica y benigna, cuyo reconocimiento suele ser difícil. Es escasa la bibliografía latinoamericana sobre esta fiebre periódica. Los intervalos tan prolongados desde el inicio de las crisis febriles hasta el diagnóstico muestran la poca información de los profesionales sobre esta patología. Son de máximo valor la aplicación estricta de los criterios diagnósticos y establecer claras diferencias entre el PFAPA y otras causas de fiebres recurrentes o periódicas. El tratamiento con metilprednisona o betametasona en dosis única ha mostrado ser efectivo para controlar las crisis febriles, alcanzar el rápido estado de bienestar en los pacientes y restablecer la tranquilidad familiar. La estomatitis aftosa es el signo más refractario al tratamiento. La conjuntivitis sin secreción, puede llevar a confusión con otras patologías. La remisión definitiva del síndrome de PFAPA puede ocurrir en los primeros años de evolución; aunque en la mayoría de los pacientes los episodios febriles continúan con aumento de los intervalos libres y atenuación de los síntomas, y alcanzan la curación en edades prepuberales o en la adolescencia, sin dejar secuelas en los pacientes.

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

A los doctores Fernando Drajlin, Ana María Martínez Valenti, M. Eugenia Sevilla, Laura Benedetti y Guillermo Kohn Loncarica por sus valiosos aportes, y a los pacientes, madres y padres por su tolerancia y ayuda.

### Bibliografía

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987;110:43–6.
2. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1989;8:658–9.
3. Thomas KT, Edwards KM. Periodic fever syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:68–9.
4. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15–21.
5. Long SS. Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: Approach of a pediatric infectious diseases subspecialist. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:811–35.
6. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin N Am*. 2005;52:577–609.
7. Mongil Ruiz I, Canduela Martínez V. Fiebre periódica. *An Esp Pediatr*. 2002;57:334–44.
8. Long SS. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) -What it ins't. What is it? *J Pediatr*. 1999;135:1–5.
9. Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. *Arch Dis Child*. 2006;91:981–4.
10. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Libvneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135:98–101.
11. 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 Esp Pediatr*. 2000;52:59–61.
12. Hernandez-Bou S, Giner M, Plaza AM, Sierra JI, Martín Mateos MA. PFAPA syndrome: with regard to a case. *Allergol et Immunopathol*. 2003;31:236–9.
13. Solís Gomez B, Molins Castiella T, Rupérez García E, Gemberto Esarte E, Garicano Molina J. Síndrome PFAPA, un reto para el pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:631–2.
14. Kolokotronis A, Markopoulos A, Voutas S, Mataftsi A, Ikonomidis P, Antoniadis D, et al. Conjunctivitis as a sign of PFAPA syndrome. *Ophthalmology*. 2007;114:1584.
15. Greenberg MF, Pollard ZF. The red eye in childhood. *Pediatr Clin N Am*. 2003;50:105–24.
16. Licameli G, Jeffrey J, Luz J, Jones D, Kenna M. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:136–40.
17. Pignataro L, Torretta S, Pietrogrande MC, Dellepiane RM, Pavesi P, Bossi A, et al. Outcome of tonsillectomy in selected patients with PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135:548–53.
18. Galanakis E, Papadakis CE, Giannoussi E, Karatzanis AD, Bitsori M, Helidonis ES. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child*. 2002;86:434–5.
19. Stojanov S, Hoffmann F, Kéry A, Renner ED, Hartl D, Lohse P, et al. Cytokine profile in PFAPA syndrome suggests continuous inflammation and reduced anti-inflammatory response. *Eur Cytokine Netw*. 2006;17:90–7.
20. Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol*. 2002;39:89–94.
21. Drenth JPH, Van der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2001;345:1748–57.
22. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351:659–64.
23. Drenth JPH, Haagsma CJ, Van der Meer JWM, and the International hyper IgD study group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73:133–44.
24. Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:349–68.
25. Saulsbury FT. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome (HIDS) in a child with normal serum IgD, but increased serum IgA concentration. *J Pediatr*. 2003;143:127–9.