

Presentación de caso

**Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis**

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome

Ernestina Sarmiento<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-0259-5533><sup>1</sup>Clínica Pediátrica del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.\*Autor para la correspondencia: [sarmiento.ernestina@gmail.com](mailto:sarmiento.ernestina@gmail.com)**RESUMEN**

**Introducción:** El síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis, es un cuadro relativamente frecuente de curso autolimitado y buen pronóstico. Es la más común de las enfermedades autoinflamatorias que presentan fiebre recurrente y su etiología y fisiopatogenia permanecen inciertas.

**Objetivo:** Describir el caso clínico de un niño que consultó por fiebre recurrente y faringitis y se arribó al diagnóstico de síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis.

**Presentación del caso:** Se trata de un paciente de 5 años que consultó por un episodio febril acompañado de faringitis y adenitis, con antecedente de múltiples episodios previos.

**Conclusiones:** El síndrome fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis, es una entidad de curso benigno y autolimitado que constituye la causa más común de fiebre recurrente con un gran impacto en la vida de los pacientes. La fisiopatogenia permanece incierta. Es destacable la sospecha clínica para arribar al diagnóstico ya que no existen en la actualidad exámenes complementarios específicos.

**Palabras clave:** síndrome de fiebre periódica; estomatitis aftosa; faringitis y adenitis; síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis; fiebre recurrente; enfermedad antiinflamatoria.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome is a relatively common picture of self-limiting course and good prognosis. It is the most common of self-inflammatory diseases with recurrent fever and its etiology and physiopathology remain uncertain.

**Objective:** Describe the clinical case of a boy who was checked due recurrent fever and pharyngitis and being diagnosed with Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome.

**Case presentation:** This is a 5-year-old patient who was consulted due to a febrile episode accompanied by pharyngitis and adenitis, with a history of multiple previous episodes.

**Conclusions:** Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome is a benign, self-limiting course entity that is the most common cause of recurrent fever with a large impact on patients' lives. Its physiopathology remains uncertain. Clinical suspicion for diagnosis is noteworthy as there are currently no specific complementary test for it.

**Keywords:** Periodic fever syndrome; aphthous stomatitis; pharyngitis and adenitis; recurrent fever; anti-inflammatory disease.

Recibido: 20/07/2020

Aceptado: 19/02/2021

## Introducción

El síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (síndrome PFAPA, por sus siglas en inglés) fue descrito en 1987 por *Marshall* y otros,<sup>(1,2)</sup> en 12 niños que presentaron inicio abrupto de un síndrome febril que cedía espontáneamente en 4 a 5 días y presentaba recurrencias cada 4 a 6 semanas. Se encuentra dentro del grupo de enfermedades que presentan fiebre recurrente. Consiste en una enfermedad autonflamatoria de curso benigno y autolimitada en la cual existe una disregulación de la inmunidad innata.<sup>(3)</sup> Durante los períodos intercrisis el paciente se encuentra asintomático.<sup>(4)</sup> No existen exámenes complementarios específicos.<sup>(5)</sup> El diagnóstico es clínico.<sup>(6)</sup>

El tratamiento no modifica la evolución natural de la enfermedad, pero se ha demostrado la eficacia de dos fármaco durante el episodio agudo, meprednisona o betametasona por vía oral.<sup>(7,8)</sup> En pacientes seleccionados refractarios al

tratamiento médico o con períodos muy breves libres de enfermedad se propone la adenotonsilectomía como alternativa. <sup>(9)</sup>

El objetivo de este trabajo es describir el caso clínico de un niño que consultó por fiebre recurrente y faringitis y se arribó al diagnóstico de síndrome PFAPA.

## Presentación del caso

Niño de 5 años y 11 meses que concurrió acompañado por sus padres al consultorio externo del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, por presentar síndrome febril de 72 horas de evolución asociado a odinofagia. Presentó 3 registros febriles diarios de 39 °C, último registro previo a la consulta. Por el mismo motivo había consultado en otra institución donde indicaron tratamiento con amoxicilina, sin toma de muestra para cultivo de fauces.

Durante el último año presentó síndromes febriles con una duración de 3 a 4 días, con 1 a 3 registros diarios altos. Refirió que se repitieron cada 20 a 30 días.

Ocasionalmente se acompañaron de odinofagia y aftas orales. En algunos episodios padeció cefalea bilateral de intensidad leve a moderada sin fotofobia ni fonofobia y dolor abdominal difuso leve. Entre episodios se mantenía asintomático.

Asistieron a múltiples consultas en servicios de urgencias donde se le indicó al niño, frecuentemente tratamiento antibiótico y en ninguno de las veces se tomó muestra para cultivo de fauces. Los padres trajeron los resultados de laboratorio clínico realizados durante un episodio, 4 meses previos a la consulta actual, donde se observó leucocitosis con neutrofilia (16 000 /mm<sup>3</sup>), aumento de proteína C reactiva (21 mg/l) y de IgE. Resto de los indicadores fueron normales.

Respecto a los antecedentes personales del menor, se trata de un paciente previamente sano que realizó controles de salud en centro cercano a su domicilio en la provincia de Buenos Aires. Presentaba vacunas completas según Calendario Nacional de Vacunación vigente. No refirió antecedentes familiares de relevancia.

Al examen físico se encontraba en buen estado general. Clínicamente estable y hemodinámicamente compensado. Afebril. Presentaba facies eritematosas con la presencia de un afta pequeña en labio inferior, levemente dolorosa. Adenopatías cervicales bilaterales de aproximadamente 1 x 1,5 cm de diámetro, de consistencia blanda, no dolorosas ni adheridas a planos profundos y sin signos de flogosis. No se palpaban visceromegalias. El resto del examen no presentaba particularidades.

Se evaluaron los datos antropométricos donde se observó peso: 19 kg (percentil 25-50), talla 115 cm (percentil 50) e índice de masa corporal: 14,3 (percentil 10-25). Se constató buen progreso ponderoestatural de acuerdo a datos recolectados en consultas previas.

Se realizaron exámenes complementarios y en el hemograma presentó leucocitosis ( $18\ 500/\text{mm}^3$ ), aumento de proteína C reactiva (17 mg/l) y cultivo de fauces negativo.

Se indicaron antiinflamatorios no esteroides y se suspendió tratamiento antibiótico oral. El paciente concurrió a control. El cuadro había cedido por completo (no presentó registros febriles posteriores a la consulta inicial). Se constató normalización de los indicadores de laboratorio durante el período asintomático. Se indicó iniciar tratamiento con prednisona 2 mg/kg/día ante la recurrencia del cuadro.

## Discusión

El síndrome PFAPA representa la más común de las enfermedades autoinflamatorias con fiebre recurrente. Se presenta en niños entre 2 y 5 años de edad, más frecuentemente en sexo masculino (55 a 71 % de los casos). Se ha descrito casos en la edad adulta.<sup>(4)</sup>

No se ha demostrado mayor incidencia por grupos étnicos y se han observado casos familiares sin demostrarse mutaciones genéticas asociadas.<sup>(10)</sup>

Respecto a la fisiopatología, se ha descrito una disregulación de los componentes de la inmunidad innata que se inicia con la activación de un inflamosoma (proteína de la familia NLR que consiste en un receptor citosólico que regula procesos como la inflamación y apoptosis). De manera consecuente, se sobreexpresan genes relacionados con el complemento, IL-1 (interleucina-1) e IFN (interferón) durante los episodios agudos. Se observa aumento de los monocitos y de las citocinas proinflamatorias (especialmente IL-1) con disminución del nivel de eosinófilos. Durante los períodos intercrisis puede existir aumento plaquetario.<sup>(3,11,12)</sup>

Se ha estudiado múltiples causas relacionadas a esta disregulación como agentes infecciosos, otros mecanismos inmunológicos y predisposición genética, pero la etiología permanece incierta.<sup>(3,13)</sup>

## Presentación clínica

La información clínica es la siguiente:

- Fiebre: registros febriles altos (39-41,1°C) de inicio abrupto que ceden espontáneamente con una duración no mayor de 7 días. Aparecen a intervalos de 28 días y hasta dos meses. Pueden ser precedidos por dolor abdominal leve, astenia, odinofagia y cefalea. Entre períodos febriles el paciente se encuentra asintomático y en buen estado general.
- Aftas orales: en labios o mucosa oral. Se observan en 40 a 70 % de los casos. Generalmente leve o no dolorosas y pequeñas (< 1cm).
- Faringitis y adenitis: puede presentar exudado o no. Acompañada de adenopatías cervicales de consistencia blanda, sin visceromegalias.
- Otros síntomas: cefalea, dolor abdominal (45 a 60 % de los casos), erupción, diarrea, artralgias, tos y coriza.<sup>(4,6)</sup>

No existen exámenes complementarios específicos.<sup>(14,15)</sup> Durante el episodio agudo se ha documentado leucocitosis (13 000/mm<sup>3</sup>) con neutrofilia (62 %), aumento de velocidad de eritrosedimentación y típicamente de proteína C reactiva (>5mg/dl).<sup>(5,6,12)</sup> Los valores se normalizan luego de la resolución de los síntomas.

Se ha propuesto la determinación de procalcitonina para el diagnóstico diferencial de infecciones agudas bacterianas, ya que no se observa elevación durante la fiebre.<sup>(12)</sup>

*Thomas* y otros,<sup>(6)</sup> observan un aumento de IgE en 8 de 16 pacientes con síndrome PFAPA, en un rango de 31 a 999, En 2010 *Kovacs* y otros,<sup>(16)</sup> describieron un aumento en las concentraciones séricas de IgD como epifenómeno no específico. Las concentraciones de IgA, IgM e IgG estaban dentro de límites normales.<sup>(6)</sup>

El cultivo de fauces fue positivo en 29 pacientes de un total de 284 para *Streptococcus* del grupo A, posiblemente relacionado a portación asintomática.<sup>(6)</sup>

El diagnóstico se realiza mediante criterios modificados en 1999 por *Thomas* y otros,<sup>(6)</sup> (Cuadro ). Los indicadores de laboratorio son fundamentales para la exclusión de afecciones que revisten mayor gravedad como la neutropenia cíclica.

#### Cuadro - Criterios diagnósticos

Episodios febriles recurrentes con inicio a edad temprana (< 5 años)
Al menos uno de los siguientes síntomas en ausencia de infección del tracto respiratorio superior:
Estomatitis aftosa
Linfadenitis cervical
Faringitis
Exclusión de neutropenia cíclica
Completamente asintomático entre episodios
Desarrollo pondoestatural adecuado

Se excluyen pacientes con las siguientes condiciones:

- Síntomas atípicos: tos, coriza, diarrea, dolor abdominal intenso, erupción, artralgias, debilidad muscular. Si bien pueden estar presentes debe considerarse un diagnóstico alternativo en estos casos.
- Aumento de reactantes de fase aguda en períodos libres de síntomas.
- Historia familiar de fiebre recurrente.<sup>(4)</sup>

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran todos aquellos síndromes que presentan episodios febriles recurrentes o intermitentes. El único cuadro que presenta fiebre recurrente realmente periódica es la neutropenia cíclica y por lo tanto, es el único diagnóstico diferencial estricto. Esta afección presenta registros febriles estrictamente cada 18 a 24 días, mientras que en el síndrome PFAPA los ciclos no son tan precisos y la duración es mayor a 21 días habitualmente; en la neutropenia cíclica la afectación de la mucosa oral es más intensa mientras que en PFAPA las lesiones son pequeñas y escasas; los pacientes con síndrome PFAPA no padecen neutropenia sino leucocitosis con neutrofilia y por último la fiebre en la neutropenia cíclica no mejora con corticoterapia.<sup>(17)</sup>

El tratamiento de elección para el episodio agudo consiste en la administración de dosis única de prednisona 1 a 2mg/kg o betametasona 0,1 a 0,2mg/kg. La fiebre desaparece en horas, mientras que la faringitis y estomatitis pueden perdurar. Es posible repetir una dosis a las 24 horas de iniciado el cuadro.<sup>(7)</sup>

*Hofer* y otros,<sup>(5)</sup> observaron una rápida resolución de los síntomas con una dosis de corticoides vía oral en 93 de 147 pacientes totales. Los efectos adversos son raros. No previenen futuros episodios febriles; en determinados pacientes prolongan el intervalo intercrisis.<sup>(7)</sup>

No se ha demostrado la eficacia de la administración de antiinflamatorios no esteroides.

Se ha propuesto el uso de colchicina como tratamiento preventivo por la similitud con la fiebre mediterránea familiar, por lo que si el paciente responde, es necesario descartar este diagnóstico. No presenta efectos adversos de relevancia y dada la escasa evidencia se sugiere como segunda línea de tratamiento, con especial énfasis en aquellos pacientes que presentan períodos libres de enfermedad mayores secundarios al uso de corticoides. <sup>(7)</sup>

En algunas series de pocos casos y reportes, la cimetidina en dosis de 20 a 40 mg/kg/día mostró efectividad en la reducción de los episodios febriles que se sostuvo luego de discontinuado el tratamiento. <sup>(17,18)</sup>

En una revisión Cochrane de 2014 se evaluó la efectividad y seguridad de la tonsilectomía con o sin adenoidectomía. Con evidencia moderada basada en dos estudios con bajo número de pacientes, se concluyó que la tonsilectomía podría ser útil en determinados pacientes y que la decisión debe ser tomada individualmente teniendo en cuenta riesgos y beneficios. No se demostró mayor eficacia al realizar además adenoidectomía. <sup>(7,9)</sup>

Se trata de una entidad benigna, autolimitada. No presenta secuelas. Los síntomas se eliminan aproximadamente hacia los 10 años de edad y pueden extenderse hasta la adolescencia. La evolución no se modifica con el tratamiento. <sup>(1,4,7)</sup>

Se concluye que el síndrome PPAFA es una entidad de curso benigno y autolimitado que constituye la causa más común de fiebre recurrente con un gran impacto en la vida de los pacientes. La fisiopatogenia permanece incierta. Es destacable la sospecha clínica para arribar al diagnóstico ya que no existen en la actualidad exámenes complementarios específicos.

## Referencias bibliográficas

1. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52:577-609.
2. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
3. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome: a Review of the Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:18.
4. Ricart Campos S. Síndrome PFAPA. *Protoc Diagn Ter Pediatr.* 2014;1:219-24.
5. Hofer M, Pillet P, Cochard M, Berg S, Krol P, Kone-Paut I, *et al.* International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort:

- description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology*. 2014;53(6):1125-9.
6. Thomas KT, Feder HM Jr., Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999;135:15-21.
  7. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol J*. 2016;14:38.
  8. Hofer M. Why and How We Should Treat Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis (PFAPA) Syndrome? *Pediatr Drugs*. 2020;22:243-50.
  9. Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD008669.
  10. Antón-Martín P, Ortiz Movill R, Guillén Martín S. PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background? *J Pediatr*. 2011;170:1563.
  11. Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. *Proceed National Academy of Sciences United States of America*. 2011;108(17):7148-7153.
  12. Brown KL, Wekell P, Osla V. Profile of blood cells and inflammatory mediators in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA) syndrome. *BMC Pediatrics*. 2010;10:65.
  13. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. The immunology of the periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; what can the tonsils reveal. A literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;130:109795.
  14. Yıldız E, Kuzu S, Kahveci OK, Ulu Ş, Bucak A. Long-term management of patients with PFAPA syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(8):2335-9.
  15. Rigante D, Corina L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A debate about diagnosis and treatment in children continues. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;130:109830.
  16. Kovacs L, Hlavatá A. Elevated immunoglobulin D levels in children with PFAPA syndrome. *Neuroendocrinol Lett*. 2010;31(6):743-6.
  17. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010;99(2):178-84.
  18. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS, et al; CARRA PFAPA workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance. *Pediatr Rheumatol J*. 2020;15;18(1):31.

### Conflictos de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.



