

SÍNDROME PFAPA. ¿Cuándo sospecharlo?

Autores: **Dra. Ximena Norero** ¹
Dra. María Artigas Clemente ²
Dr. Roberto Bravo ³
Dra. Jolie Anna Crespo ⁴
Dra. Dora Estripeaut ¹

Recibido para publicación: 26 de abril del 2015
Aceptado para publicación: 01 de mayo del 2015

Resumen

Introducción: El síndrome de Marshall o PFAPA, por sus siglas en inglés (Periodic fever, aphtas, pharyngitis and cervical adenopathies), es una patología que se caracteriza principalmente por cuadros de fiebres periódicas asociadas a faringitis y estomatitis. Los pacientes suelen recibir múltiples cursos de antibióticos antes de ser diagnosticados. Se desconoce su causa exacta, el diagnóstico es clínico y se confirma con la mejoría del cuadro luego de la administración de prednisona oral.

Caso clínico: Se presenta el caso de una paciente de 4 años de edad quien inició con episodios febriles recurrentes desde los 9 meses de edad y luego de múltiples ciclos de antibióticos se sospecha el Síndrome de Marshall el cual mejoró luego del abordaje terapéutico dirigido.

Discusión: El síndrome de Marshall o PFAPA es una entidad que debe ser considerada durante la atención primaria en aquellos pacientes que acuden frecuentemente por cuadros de fiebre, faringitis y estomatitis aftosas. La sospecha de este diagnóstico mejora la calidad de vida del paciente y sus familiares considerando la ansiedad que produce a los padres llevar a su niño con frecuencia al cuarto de urgencias.

Palabras Clave: Síndrome de Marshall o PFAPA, fiebres periódicas, aftas, faringitis, adenopatía cervical.

Abstract

Introduction: Marshall syndrome or PFAPA (Periodic fever, aphtas, pharyngitis and cervical adenopathies), is a condition that is mainly characterized by periodic fevers associated with pharyngitis and stomatitis. Patients usually receive multiple courses of antibiotics before being diagnosed. The exact cause is unknown, the diagnosis is clinical and confirmed with the improvement of the condition after administration of oral prednisone.

Case report: We report a case of a 4 year old girls who started with recurrent febrile episodes from 9 months and after multiple courses of antibiotics, Marshall Syndrome was suspected and patient improved after targeted therapy.

Discussion: Marshall Syndrome or PFAPA is a condition that must be considered during primary care attention of those patients who frequently consult by cyclic episodes of fever, pharyngitis and aphthous stomatitis. The suspicion of this diagnosis improves the quality of life of patients and their families considering the anxiety of parents who needs to take their child to the emergency

Keywords: Marshall or PFAPA syndrome, periodic fever, aphthous ulcers, pharyngitis, cervical lymphadenopathy.

¹ Infectóloga Pediatra. Hospital del Niño "Dr. José Renán Esquivel". Panamá, República de Panamá.

² Residente de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, España

³ Otorrinolaringólogo. Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja del Seguro Social. Panamá

⁴ Residente de Otorrinolaringología. Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja del Seguro Social.

Correspondencia. Dra. Dora Estripeaut. Correo electrónico: destripeaut@gmail.com

Introducción

Los síndromes de fiebre recurrente corresponden al grupo de enfermedades autoinflamatorias que se caracterizan por episodios de inflamación sin niveles significativos de autoanticuerpos o células T autorreactivas. Las causas genéticas conocidas de estos síndromes se derivan de los defectos en las proteínas del sistema inmune innato. Han sido identificados más de 10 síndromes autoinflamatorios hereditarios causados por más de 770 mutaciones diferentes.

El más común de los síndromes de fiebre recurrente es el síndrome de Marshall o también conocido como PFAPA, caracterizado por fiebre periódica o recurrente, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías. Fue descrito por primera vez en 1987 por Dr. Gary Marshall. La fiebre periódica en niños con PFAPA generalmente tiene su inicio entre las edades de 11 meses a cinco años. Su causa es desconocida, se postula que podría deberse a una producción no regulada de citoquinas lo que explica la fiebre y la rápida mejoría al tratamiento con corticoides. Existen criterios clínicos establecidos que deben estar presentes al momento del diagnóstico, luego de excluir exhaustivamente otras causas de fiebre recurrente.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una niña de 4 años, procedente de Darién, provincia ubicada aproximadamente a 4 horas en carro de la capital, la cual desde los 9 meses de vida presentaba episodios recurrentes de faringitis y fiebre. Los episodios se presentaban con una periodicidad aproximada de 15-20 días y con una duración de más o menos 5 días. Durante los episodios además presentaba aftas bucales, placas blanquecinas en orofaringe, odinofagia y adenopatías cervicales, por lo cual era llevada frecuentemente a evaluaciones en el cuarto de urgencias, donde se le recomendaba la administración de Penicilina Benzatínica intramuscular y ocasionalmente antibióticos orales.

Durante los periodos sin fiebre, la niña presentaba buen estado de salud. La paciente fue referida a infectología por los múltiples episodios de faringitis para descartar inmunosupresión. Entre sus antecedentes la madre refirió un episodio de convulsión febril durante el primer año de vida.

Examen físico

Se encontró una paciente con crecimiento y desarrollo normal, estaba asintomática al momento de la primera evaluación.

Basados en la historia clínica, dentro de los diagnósticos diferenciales se buscaron causas de inmunodeficiencia y neutropenia cíclica. Las pruebas de inmunoglobulinas A, E, G y M, resultaron dentro de límites normales, prueba de VIH negativa. También se realizaron 4 biometrías hemáticas completas, en distintos momentos: asintomática, al inicio y al final de la fiebre. Sólo se observó predominio de linfocitos al inicio del cuadro que en pocos días regresó a valores normales y aumento de la Velocidad de eritrosedimentación (VES) en 37mm/h y una Proteína C reactiva dentro de límites normales.

Se realizaron frotis y cultivos faríngeos en varias ocasiones durante los episodios, los cuales fueron negativos por crecimiento bacteriano.

Durante el interrogatorio, la madre presentaba mucha ansiedad por el desconocimiento de la causa de estos episodios febriles y falta de un tratamiento preventivo, sobretodo porque la niña había convulsionado previamente por fiebre y temía que esto volviera a ocurrir. Por esta razón la madre acudía con cada episodio febril en búsqueda de atención médica y se le recomendaba tratamiento antibiótico.

Luego de la evaluación de los laboratorios, se decidió realizar una prueba terapéutica con dos dosis de corticoide (prednisolona) a 2mg/kg la primera y la segunda 12 horas después a 1mg/kg, observando mejoría después de la primera dosis y desaparición de los síntomas luego de la segunda.

Al notar esta respuesta terapéutica se recomendó a la madre continuar con el mismo manejo con la aparición de cada episodio, obteniendo el mismo resultados positivo, sin embargo, luego del tercer curso de corticoides, la paciente comenzó a presentar episodios de ansiedad y sudoración asociados al medicamento, por lo cual la madre llevó a la niña a recibir atención en el cuarto de urgencias y se decidió suspender el tratamiento. Nuevamente la paciente presenta aparición de las lesiones orales las cuales le dificultaban la ingesta y la madre decide llevarla al cuarto de urgencias del hospital donde se ingresa para hidratación y se solicita la evaluación por otorrinolaringología.

Al examen por otorrinolaringología se descarta antecedente de ronquido, apnea del sueño, sin embargo, se encuentra hipertrofia leve, eritema y lesiones blanquecinas en la superficie de las amígdalas palatinas. (Figura 1) Se indicó nuevamente corticoides bajo vigilancia médica observando rápida mejoría de los signos clínicos.

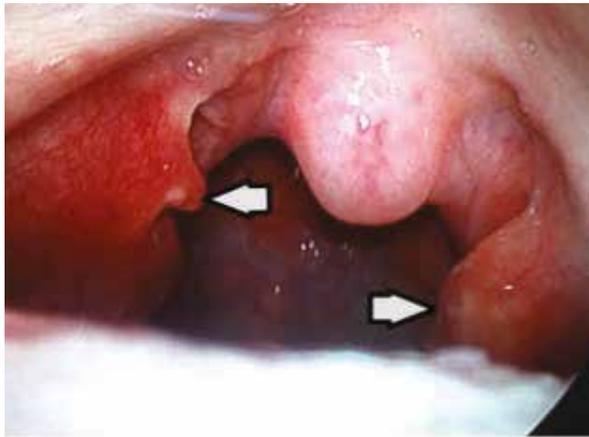


Fig.1 Lesiones inflamatorias en amígdalas palatinas

Por el antecedente de la recurrencia de los cuadros y la mala tolerancia al uso de corticoides, se decidió realizar amigdalectomía, aproximadamente 3 semanas después de un cuadro agudo ya que se esperaba una nueva recurrencia a las 4 semanas. El procedimiento se realizó con uso de Coblator® (ArthroCare) sin complicaciones. El post operatorio fue satisfactorio. El estudio histopatológico de las amígdalas palatinas reveló hiperplasia folicular linfoide. La paciente no ha presentado nuevos episodios de faringitis en 4 meses posteriores a la cirugía.

Discusión

El PFAPA o síndrome de Marshall es una entidad poco frecuente, sin embargo, es la causa más común de fiebre recurrente en niños. No existe actualmente una definición ampliamente aceptada del Síndrome PFAPA pero la presencia de algunos criterios clínicos y la exclusión de otras causas de fiebre recurrente como por ejemplo neutropenia cíclica, nos orientan al diagnóstico.¹

Los criterios descritos en la mayoría de los casos de PFAPA son: la presencia de tres o más episodios documentados de fiebre, con una duración no superior a cinco días y que se producen a intervalos regulares (generalmente de tres a seis semanas y con síntomas similares con cada episodio), faringitis con linfadenopatía cervical o aftas, crecimiento y desarrollo normal con evidencia de buena salud entre los episodios y una pronta resolución de los síntomas con una sola dosis de prednisona. Todos estos criterios los pudimos documentar en nuestro caso clínico.² Ya desde 1999, Padeh y colaboradores reportaron en el *Journal of Pediatrics*, la presentación clínica más frecuentes de los pacientes con PFAPA luego de la revisión de una serie de 28 casos. (Tabla 1)

Tabla 1. Presentación clínica de 28 pacientes con PFAPA

Signo o Síntoma	% de presentación.
Fiebre	100
Tonsilitis exudativa	100
Malestar general	100
Adenopatía cervical	100
Aftas	68
Cefalea	18
Dolor Abdominal	18
Artralgia	11

Fuente: 4 Padeh S et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98-101.

Dentro del diagnóstico diferencial se deben considerar: Enfermedad de Crohn, inmunodeficiencia congénita o adquirida, hiperinmunoglobulinemia D y neutropenia cíclica. La neutropenia cíclica, dentro de los síndromes de fiebre recurrente, es la que comparte mayor similitud clínica con el PFAPA. El diagnóstico de neutropenia cíclica se establece por la documentación de un recuento absoluto de neutrófilos $<200 / \mu\text{L}$ en por lo menos tres a cinco días consecutivos en tres o más episodios consecutivos.^{3,4}

En cuanto al tratamiento, el uso de glucocorticoides como la prednisona, en dosis de 1 a 2 mg/kg por vía oral ha demostrado una repuesta dramática en mejorar la fiebre y faringitis en horas y esta respuesta es útil como criterio diagnóstico de PFAPA. Algunos pacientes requieren una dosis al inicio del ataque, a la mañana siguiente y la mitad de la dosis en los días 3 y 4.⁵ Lo importante es orientar a los familiares sobre la administración del medicamento al inicio del ataque y consultar a su pediatra en caso de no lograr la reversión del mismo luego de la primera dosis.

La frecuencia de los episodios puede acortarse luego del inicio del tratamiento con corticoides, sin embargo, el síndrome suele desaparecer después de 8 ± 2.5 años.

La amigdalectomía como manejo es controversial, ya que PFAPA es una enfermedad benigna y autolimitada, sin embargo, los informes de casos y series de casos apoyan la efectividad de la amigdalectomía en la inducción de la remisión o la disminución de los síntomas en la mayoría, pero no todos los pacientes con PFAPA. La amigdalectomía se reserva para pacientes que no responden al tratamiento conservador. En nuestro caso, la amigdalectomía fue indicada porque nuestra paciente no toleró el tratamiento con corticoides ya que presentaba efectos secundarios que le afectaban su actividad diaria.⁵

En estudios recientes se han descrito niveles deficientes e insuficientes de vitamina D en niños con síndrome PFAPA. Su uso como factor inmunoregulador parece reducir significativamente los episodios PFAPA típicos y su duración.⁶

A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, el síndrome PFAPA representa la principal causa de fiebre recurrente en niños, y su desconocimiento implica el uso innecesario de antibióticos en estos pacientes. Es una patología con curso benigno, con resolución de los síntomas usualmente luego de los 10 años, pero antes de alcanzar la resolución produce muy

ansiedad familiar y en el pediatra que lleva el caso, por las recurrencias cada 15 a 20 días de los síntomas.

Es importante conocer las características típicas y criterios diagnósticos para descartarlo en pacientes con fiebres periódicas y brindar un tratamiento adecuado que mejore la calidad de vida de estos pacientes.

Referencias

1. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52 (2):577-609.
2. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110(1):43-46.
3. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr* 2010; 99(2):178-184.
4. Padeh S, Brezniak N, Zemer D et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135(1):98-101.
5. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect* 2014; 68 (Suppl1): S83-93.
6. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014; 78 (6):964-8.