

PFAPA

(Periodic Fever Aphtous stomatitis
Pharingitis Cervical Adenitis)

Dra. Marta Salvatierra Arrondo

Servicio de Pediatría

(Reumatología Pediátrica)

HOSPITAL LA ZARZUELA



SÍNDROME DE PFAPA



1. INTRODUCCIÓN
2. PATOGENIA
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS
4. PRUEBAS DE LABORATORIO
5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
7. PRONÓSTICO
8. CASO CLINICO



1. Introducción

- Acrónimo en Inglés de: fiebre periódica, aftas orales, faringitis, adenitis cervical (**P**eriodic **F**ever, **A**phthous stomatitis, **P**haryngitis and cervical **A**denitis).
- Descrito en 1987 por Mharsall et al.
- Causa más frecuente de fiebre periódica en la infancia.
- Incidencia 2,3/100.000 en niños menores de 5 años.

1. Introducción

- Inicio habitual entre los **2-5 años**, aunque se han descrito casos en niños de menor (menor edad 11 meses en cohorte Noruega) y mayor edad e incluso en edad adulta (el primer caso descrito en adultos fue publicado en 2008).
- Más frecuente en **niños**.
- Enfermedad **autolimitada** con resolución espontánea antes de la adolescencia (la duración está entre 4,5 años y 8 años)

1. Introducción

- Enfermedad autoinflamatoria de origen multifactorial.

Enfermedades autoinflamatorias (1999): conjunto de enfermedades caracterizadas por episodios espontáneos, autolimitados y recurrentes de inflamación sistémica, sin etiología infecciosa, tumoral o autoinmune aparente.

- Síndromes de fiebre periódica

Síndromes de fiebre periódica: Episodios de una enfermedad en la que la fiebre, que es el síntoma principal, y otros signos y síntomas, recurren con un patrón similar que se puede predecir, de días o semanas de duración, con intervalos de semanas o meses de normalidad* (*Padeh S, et al. 2005*)

- No tiene base genética ni patrón hereditario conocido.

1. Introducción

Síndromes de fiebre periódica

Base genética conocida

- ❑ Fiebre mediterranea familiar.
- ❑ Sd. PAPA (*Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum, Acne*).
- ❑ Sd. De fiebre periodica con hipergammaglobulinemia D (HiperIgD).
- ❑ Sd. TRAPS (Fiebre Periodico asociado al receptor del TNF alfa).
- ❑ Sd. Autoinflamatorios asociados a criopirina (MWS, FCUS, CINCA, NOMID)
- ❑ Artritis granulomatosa pediátrica

Sin base genética conocida

- ❑ Sd. PFAPA (*Fiebre Periódica, Aftas orales, Faringitis, Adenitis cervical*)
- ❑ Artritis idiopática juvenil sistémica

** Arostegui JI, Yague J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica. Med Clin (Barc). 2007;129:267-77.*

2. Patogenia

- **Disregulación del sistema inmune**, con posibles factores desconocidos ambientales (*tejesvi MV, 2016*) desencadenantes en un huésped susceptible.
- **Participación del sistema inmune innato** (respuesta diferente a la producida por una causa infecciosa)
 - Aumento de monocitos y neutrófilos (disminución de linfocitos y eosinófilos)
 - Aumento de citoquinas proinflamatorias IL-1 beta, IL-6, TNF alfa e INF gamma.
- **Reclutamiento de células T activadas** desde sangre periférica a amígdalas y ganglios linfáticos.

Stojanov S, Lapidus S, Chitkara P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) is a disorder of innate immunity and Th1 activation responsive to IL-1 blockade. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108:7148

3. Manifestaciones clínicas

- **Fiebre alta (39-41°C) de 3-6 días de duración, cada 3-8 semanas.**
 - Periodicidad de los brotes muy regular, con inicio y terminación bruscos.

- **Manifestaciones principales:**
 - Faringitis con o sin amigdalitis exudativa (90%).
 - Aftas orales (40-70%) pueden pasar desapercibidas
 - Adenopatías cervicales (75%-88%).

- **Manifestaciones asociadas:**
 - Cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, artromialgias, malestar...
 - Pródromos como irritabilidad, fatiga y mal estar



4. Pruebas de laboratorio

➤ Durante los episodios de fiebre:

➤ Leucocitosis moderada con neutrófila.

➤ Descenso del recuento de Linfocitos y eosinofilos

Koll L, Busso N, von Scheven-Gete A, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome is linked to dysregulated monocyte IL-1 β production. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:1635.

➤ Elevación de VSG y PCR (2,5 +/-4,7 mg/dl).

➤ La procalcitonina no aumenta en correlación con otros reactantes de fase aguda*

Tasher D, Somekh E, Dalal I. PFAPA syndrome: new clinical aspects disclosed. Arch Dis Child 2006; 91:981

5. Criterios diagnósticos

Criterios diagnósticos (Thomas, 1999)

1. Fiebre recurrente de inicio precoz (antes de los 5 años de edad)
2. Manifestaciones en ausencia de infección de vías respiratorias superiores de al menos uno de los siguientes:
 - Estomatitis aftosa o aftas orales (50%)
 - Faringitis
 - Linfadenitis cervical (75%)
3. Exclusión de neutropenia cíclica
4. Ausencia de síntomas entre los episodios
5. Crecimiento y desarrollo normales

5. Criterios diagnósticos

- Se han perfilado una serie de criterios diagnósticos de inclusión y de exclusión, más prácticos para diferenciarlo de otras enfermedades.

- **Criterios de inclusión:**
 - Más de 3 episodios de fiebre documentados, de duración inferior a seis días y de aparición a intervalos regulares.
 - Faringoamigdalitis acompañada de adenopatías cervicales o aftas orales, test y cultivos negativos.
 - Completamente asintomático entre los episodios, con crecimiento normal y ausencia de secuelas.
 - Rápida resolución de los síntomas con prednisona en dosis única.

5. Criterios diagnósticos

➤ Criterios de exclusión:

- Neutropenia
- Síntomas atípicos: diarrea o dolor abdominal intensos, exantema durante la fiebre, artritis, rinitis, tos o síntomas neuromusculares.
- Aumento de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular) en los periodos libres de fiebre.
- Historia familiar de fiebre recurrente.
“ En los últimos años se ha conocido que existe cierta susceptibilidad familiar (18 de 80 pacientes con Pfapa tenían 1 o más familiares con fiebre recurrentes o amigdalitis recurrentes”

Manthiram K, Nesbitt E, Morgan T, Edwards KM. Family History in PFAPA Syndrome. Pediatrics 2016; 138.

6. Diagnóstico diferencial

- Infecciones
- Neutropenia cíclica
- Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas
- Síndromes hereditarios de fiebre periódica
 - Muchos pacientes pueden presentar manifestaciones de PFAPA o incluso cumplir criterios diagnósticos.
 - Mayor presencia de exantema, manifestaciones intestinales graves, artralgias y dolor torácico.
 - Score diagnóstico

<https://www.printo.it/periodic-fever/index.asp>

Gattorno M, Caorsi R, Meini A, et al. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. Pediatrics 2009; 124:e721

The Diagnostic Score for Periodic Fever

Diagnostic score

The monogenic Periodic fevers

Why a Diagnostic score for Periodic Fevers in childhood?

How the Diagnostic score was built-up

The Autoinflammatory diseases

Inclusion and Exclusion Criteria

Selected readings

Contacts

How to calculate the Diagnostic Score

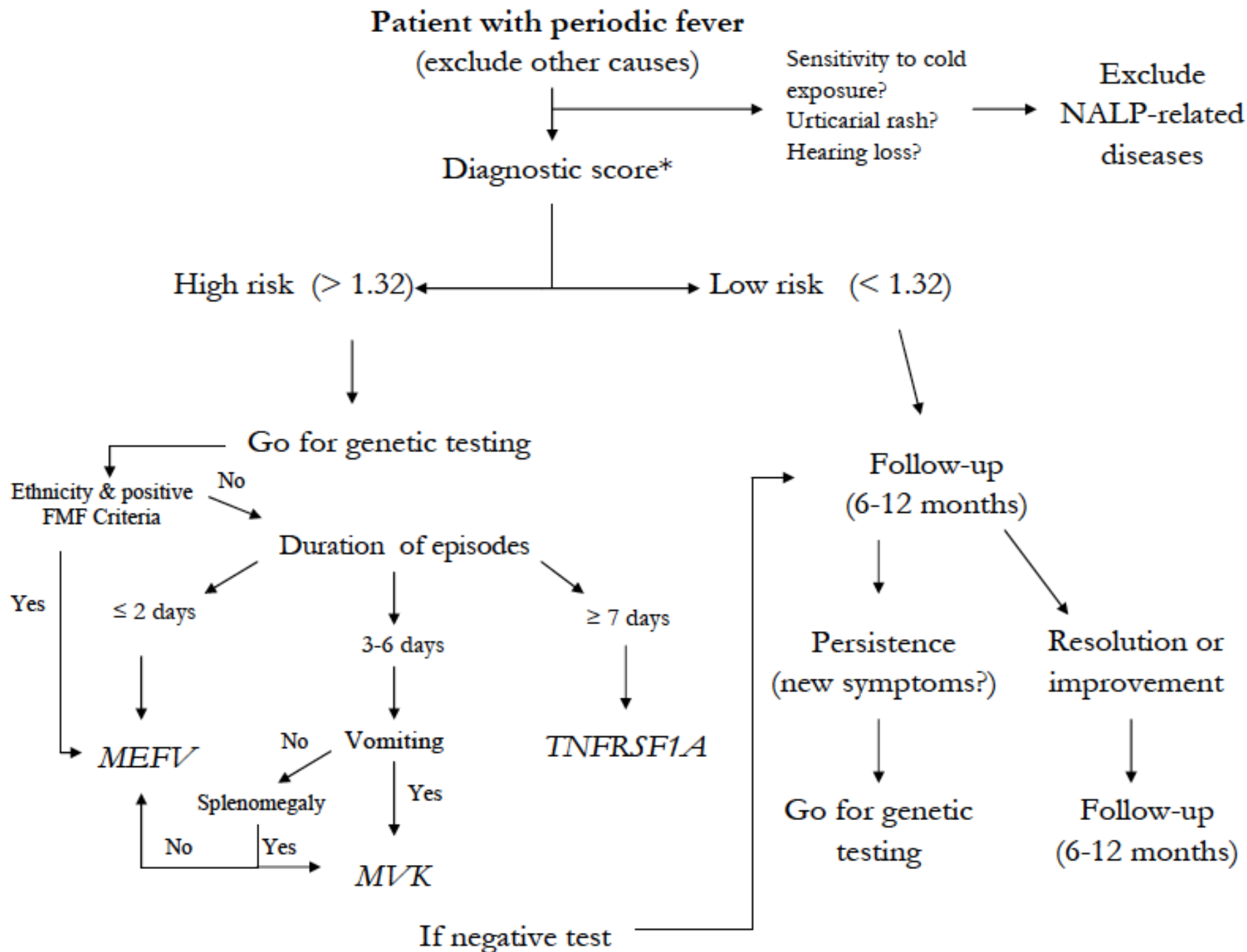
Step 1. Download the Clinical Chart ([Appendix 1](#))

Step 2. Fill in the Clinical Chart, possibly while you are visiting the child. Ask directly to the parents the presence and the frequency of each clinical manifestation **associated** with the fever attacks. It will take no more than 5-10 minutes.

Step 3. Insert the correct answer for each requested item

Step 4. Now you can calculate the score. Three different results will appear: 1) the score, 2) the probability to be positive, 3) the predicted group (**low** or **high risk**)

Diagnostic score	
Age at onset (months):	<input type="text"/>
Abdominal pain:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Aphtosis:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Thoracic pain:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Diarrhea:	<input type="radio"/> Never <input type="radio"/> Sometimes <input type="radio"/> Often <input type="radio"/> Always
Family history:	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
<input type="button" value="Calculate"/>	



7. Pronóstico

- **Enfermedad benigna y autolimitada**, sin repercusiones en el desarrollo y el crecimiento de los niños y sin secuelas a largo plazo.
- La **duración** está entre **4,5 y 8 años**, en la mayoría desaparece completamente alrededor de los diez años de edad.
- En algunos casos los síntomas se hacen menos intensos y menos frecuentes pero sin desaparecer, habiéndose reportado duraciones de hasta 18 años.
- **Problema:** absentismo escolar y la angustia familiar

8. Caso Clínico



1ª Consulta de Atención Primaria



➤ Anamnesis:

- "Antonio" 2 años y medio
- 4 meses en la guardería
- Fiebre de hasta 39°
- 48h de evolución.

➤ Exploración Física:



➤ Diagnóstico:

- Amigdalitis Bacteriana??

➤ Tratamiento:

- Amoxicilina 50mg/kg. 7 días

➤ Evolución:

- Se le quitó la fiebre al 4º día de iniciar el antibiótico.
- La fiebre le duró en total 6 días.

➤ Diagnóstico a posteriori:

- Amigdalitis vírica

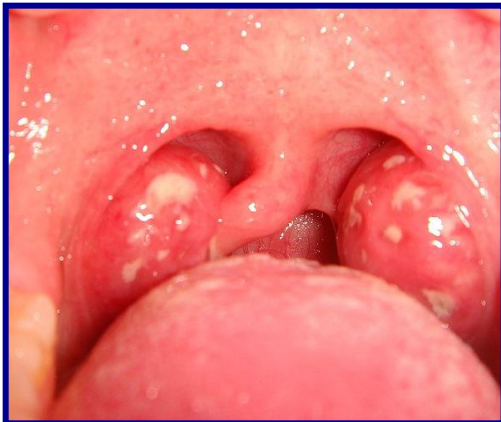
2ª Consulta de Atención Primaria



➤ Anamnesis:

- 5 semanas
- Fiebre de hasta 39,5
- Cede con antitérmicos pero sube cada 4 horas
- 2 días de evolución.

➤ Exploración Física:



➤ Diagnóstico:

- Amigdalitis Vírica (mononucleosis)

➤ Exploraciones complementarias:

- Estreptotest: negativo.
- Frotis faringeo: pendiente.

➤ Tratamiento:

Antitérmicos para la fiebre.

3ª Consulta de Urgencias Pediátricas



➤ Exploración Física:

- Fiebre de 40° (3 días).
- Amigdalitis con exudado fibrinoide.
- Adenopatía unilateral laterocervical.

➤ Exploración complementaria:

- Analítica de sangre:
 - Hemograma: leucocitosis con neutrofilia, linfopenia
 - PCR 6mg/dl, PCT 0,5ng/l
 - Bioquímica: Normal
 - Pull Bunell: negativo
 - Serologías de VEB, CMV: pendientes.

➤ Diagnóstico diferencial:

- Amigdalitis Bacteriana??
- Adenoflemón cervical bacteriano??
- Amigdalitis vírica

➤ Tratamiento:

- Augmentine 50mg/kg. 7 días

➤ Instrucciones:

- Control por su pediatra en 48h.
- Si inicia Vómitos, decaimiento o mal estado general volver a urgencias

➤ Evolución:

- Fiebre de 40° (5 días).
- Augmentine 48h.
- Amigdalitis con exudado fibrinoide.
- Adenopatías bilaterales laterocervicales.

➤ Exploración complementaria:

- Frotis faringeo: flora saprófita.
- Serologías VEB y CMV pendientes.

➤ Diagnóstico diferencial:

- ~~Amigdalitis Bacteriana??~~
- ~~Adenoflemón cervical bacteriano??~~
- Amigdalitis por CMV, VEB??

➤ Tratamiento:

- Prednisona 1mg/kg/d (x2días)
- Estilsona (Esteaglato de prednisolona)

Estilsona: 1cc = 13,3 mg = 40gotas



EQUIVALENCIAS entre los diferentes corticoides

- 4 mg de Metilprednisolona*
- 5 mg de Prednisona y Prednisolona*
- 7,5 mg de Deflazacort*
- 9,5 mg de Esteaglato de prenisolona*
- 0,75 mg de Dexametasona*

5ª Consulta de Atención Primaria



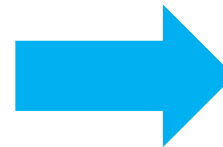
➤ Evolución

- 5 después.
- A las 2 horas de darle la estilsona quedó afebril
- Después de la 2ª dosis ceden las adenopatías y la odinofagia.



➤ Exploración complementaria:

- Serologías de VEB, CMV:
IgG + para VEB, IgM-
IgG- para CMV.



PFAPA