

Tabla 1 Principales características de los pacientes con IRA causada por el EV-D68

Paciente	Sexo	Edad	Síntomas	Patología de base	Ingreso	Tratamiento
1	Niño	9 años	Fiebre, broncoespasmo, expectoración	Ninguna	No	Salbutamol, ipratropio, metilprednisolona
2	Niño	5 años	Fiebre, sibilancias, displasia broncopulmonar	Prematuro	No	Salbutamol, prednisolona
3	Niña	2 años	Fiebre, bronquitis	Ninguna	No	Salbutamol
4	Niño	6 años	Fiebre, cuadro catarral	Asma	No	salbutamol
5	Niño	2 años	Fiebre, bronquitis, neumonía	Asma	Sí	Salbutamol, amoxicilina
6	Niña	Un mes	Fiebre, bronquiolitis	Ninguna	No	Salbutamol
7	Niño	2 años	Fiebre, bronquiolitis	Asma	No	Salbutamol
8	Niños	2 años	Fiebre, broncoespasmo	Ninguna	No	Salbutamol
9	Niño	5 años	Fiebre, bronquitis	Ninguna	No	Amoxicilina

IRA: infección respiratoria aguda.

favorecer la infección por el EV-D68². En nuestro estudio, 4 pacientes (44,4%) presentaban este tipo de enfermedad.

En este estudio preliminar, parece que las IRA causadas por el EV-D68 en Europa no presentan la gravedad clínica que se ha observado en los brotes epidémicos americanos, aunque la comorbilidad de los pacientes podría ser un factor determinante de su patogenicidad.

Bibliografía

- Messacar K, Abzug MJ, Domínguez SR. 2014 Outbreak of enterovirus D68 in North America. *J Med Virol.* 2016;88:739–45.
- Gimferrer L, Campins M, Codina MG, Esperalba J, Martín MC, Fuentes F, et al. First enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalised patients in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:585–9.
- Rojo-Rello S, Sanz-Muñoz I, Ortiz de Lejarazu R. El enterovirus D68 sí que existe en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.12.011>.
- Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, García-García ML, Molinero M, Calderón A, et al. Respiratory infections by Enterovirus D68 in outpatients and inpatients Spanish children. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:45–9.

5. Renois F, Bouin A, Andreoletti L. Enterovirus 68 in pediatric patients hospitalized for acute airway diseases. *J Clin Microbiol.* 2013;51:640–3.

6. Schieble JH, Fox VL, Lennette EH. A probable new human picornavirus associated with respiratory diseases. *Am J Epidemiol.* 1967;85:297–310.

Jordi Reina^{a,*}, María Cabrerizo^b y Francesc Ferrés^c

^a Unidad de Virología, Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Baleares, España

^b Unidad de Enterovirus, Centro Nacional de Microbiología, Madrid, España

^c Sección de Urgencias, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Baleares, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorge.reina@ssib.es (J. Reina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.05.004>
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: Estudio y seguimiento de 16 casos



Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome: A study and follow-up of 16 cases

Sra. Editora:

El síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (PFAPA) es el tipo más común de fiebre recurrente en la infancia. Fue descrita en 1987 por Marshall et al.¹, y se caracteriza por episodios de fiebre de

Tabla 1 Criterios diagnósticos del PFAPA

Fiebres cíclicas en cualquier grupo de edad
– Episodios de fiebre recurrente de inicio antes de los 5 años
– Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas, con al menos uno de los 3 siguientes:
– Estomatitis aftosa
• Linfadenitis cervical
• Faringitis
• Exclusión neutropenia cíclica
– Ausencia de síntomas entre episodios
– Crecimiento y desarrollo normales

Fuente: Thomas et al.².

Tabla 2 Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<i>Características epidemiológicas</i>																
Sexo	V	V	V	V	V	V	M	M	V	V	V	V	M	V	V	V
Edad de inicio	3 mes	24 meses	4 meses	24 meses	1,5 meses	30 meses	84 meses	9 meses	36 meses	60 meses	7 meses	6 meses	4 meses	36 meses	24 meses	36 meses
Edad de diagnóstico	3 años	4 años	2 años	8 años	2 años	4 años	10 años	2 años	5 años	6 años	2 años	3 años	Un año	5 años	2 años	4 años
AF	Madre	No	No	No	Padre	No	No	No	Hermano y padre	No	No	Madre	No	Hermano	No	No
<i>Características clínicas</i>																
N.º de episodios/mes	3 sem	3-4 sem	2 sem	4 sem	3-5 sem	2-3 sem	5-6 sem	4 sem	3 sem	4 sem	2-4 sem	3 sem	2-3 sem	4 sem	4-6 sem	4 sem
Días de fiebre	5 días	5 días	3-4 días	3 días	3-4 días	3-5 días	3 días	5 días	2-6 días	2 días	3 días	3 días	3 días	3 días	7 días	7 días
Fiebre máxima (°C)	41	41	41	38,9	40	39,9	39,5	40	40	40,1	39,9	40	40,2	40	39,9	39,5
Faringitis	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Adenitis	+	+	+	+	+	+	—	+	+	+	—	+	—	+	+	+
Aftas	—	+	+	+	+	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—
Mialgias	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Dolor abdominal	—	+	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Cefalea	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Náuseas/vómitos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
<i>Pruebas complementarias</i>																
Neutrófilos ($\times 10^9/l$)	13.790	3.160	13.100	4.200	7.530	6.760	3.680	12.970	2.150	2.550	4.670	3.400	25.060	11.110	4.593	4.570
PCR (mg/dl)	14	2	4,87	0,23	18,7	1,24	—	2,95	—	—	5,77	18,48	5,72	11,69	6,1	—
VSG (mm)	70	—	—	—	—	—	—	—	44	—	—	75	—	110	—	9
IgA, G, M	Normal	Normal	Normales	Normales	Normales	Normal	IgG baja	Normales	Normales	Normales	Normales	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Poblac. linfocitarias	Normal	—	Normales	—	Normales	Normal	Normal	Normales	Normales	—	Normales	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Estudio genético	—	—	—	Normal	Normal	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>Tratamiento y evolución</i>																
Corticoides, dosis eficaz	1. ^a	2. ^a	2. ^a	1. ^a	1. ^a	2. ^a	1. ^a	2. ^a	2. ^a	1. ^a	3-4. ^a	1. ^a	1. ^a	1. ^a	1. ^a	1. ^a
Cambio en patrón de periodicidad	Igual	5 sem	4-6 sem	4 meses	3-4 meses	Igual	Igual	2 sem	4 sem	2-3 meses	3-6 meses	Igual	2 sem	Igual	2 meses	pendiente

AF: antecedente familiar; M: mujer; PCR: proteína C reactiva; sem: semanas; V: varón; VSG: velocidad de sedimentación glubular.

3-6 días de duración, que se repiten a intervalos regulares cada 3-8 semanas. Generalmente se inicia antes de los 5 años y remite, sin secuelas, entre los 9-11 años, con un pronóstico final excelente. Se diagnostica en función de una serie de criterios clínicos que se recogen en la [tabla 1](#)².

Su etiopatogenia es desconocida, aunque se considera una enfermedad autoinflamatoria, en la que subyace una disregulación en la producción de citocinas proinflamatorias ante determinados estímulos. La excelente respuesta al tratamiento con corticoides apoyaría esta hipótesis.

Existen casos en los que se ha descrito asociación familiar, pero no se ha descrito ninguna mutación directamente relacionada.

Presentamos nuestra experiencia, mediante la revisión retrospectiva de los 16 casos de PFAPA seguidos en la unidad de alergología e inmunología clínica infantil de nuestro hospital desde el año 2009.

Las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes se recogen en la [tabla 2](#).

Son 13 varones (81,25%) y 3 mujeres (18,75%). La mediana de edad al inicio fue de 24 meses (rango: 1,5-84 meses) y la mediana de edad al diagnóstico de 3,5 años (rango: 1-10 años), con una mediana de retraso diagnóstico de un año y 6 meses (rango: 5 meses-6 años).

Seis pacientes presentaban antecedentes familiares de fiebres recurrentes no filiadas. Dos pacientes son hermanos (pacientes 9 y 14).

El intervalo medio entre los ataques febriles fue de 3,5 semanas, y la duración media del episodio fue de 4 días previamente a la instauración de tratamiento (rango: 2-7 días), con una temperatura media de 40 °C (rango: 38,9-40,2 °C).

Todos los pacientes asociaban al menos un síntoma cardinal: 14 niños faringitis (87,5%), 13 adenitis cervical (81,2%), 7 aftosis oral (43,75%) y 5 pacientes (31,25%) los 3 hallazgos a la vez. Ocho pacientes presentaron otros síntomas asociados (dolor abdominal en 5 casos, cefalea en 2 y mialgias en uno). Entre los episodios, todos mantenían un buen estado general.

No es infrecuente que estos pacientes reciban tratamiento antibiótico en los episodios febriles antes del diagnóstico. Catorce de los 16 pacientes incluidos recibieron antibioterapia, previamente coincidiendo con algún episodio.

Durante los episodios se ha descrito la presencia de leucocitosis con predominio de neutrófilos y elevación de reactantes de fase aguda³. En consonancia con esta observación, encontramos elevación de la proteína C reactiva en 11 pacientes.

Dentro del diagnóstico diferencial se deben contemplar otros síndromes de fiebre periódica como fiebre mediterránea familiar, déficit de mevalonato cinasa y síndrome de fiebre periódica asociada al receptor del factor de necrosis tumoral. Aunque la ausencia de manifestaciones articulares, cutáneas y/o serositis, así como la rápida respuesta al tratamiento con corticoides no orientaba a ninguno de estos síndromes, se solicitó estudio genético en aquellos pacientes en los que el *score* de Gaslini indicaba un riesgo elevado de presentar fiebres periódicas hereditarias⁴.

La neutropenia cíclica también debe considerarse ya que puede manifestarse como episodios de fiebre cada 18-24 días asociando faringitis y aftas orales. Durante los episodios existe neutropenia marcada (por debajo de 200/mm³),

de 3-5 días de duración, que se normaliza posteriormente. A diferencia del PFAPA, estos pacientes no responden a los corticoides orales⁵.

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son otra enfermedad a tener en cuenta en pacientes con fiebre recurrente. Ninguno de los pacientes incluidos presentaban signos de alarma que hicieran sospechar de IDP⁶, y en aquellos en los que se determinaron poblaciones linfocitarias e inmunoglobulinas, no se detectaron alteraciones.

Con respecto al tratamiento, todos nuestros pacientes reciben prednisona oral (1 mg/kg) al inicio de los episodios. Once responden a la primera dosis, 5 a la segunda dosis y un paciente precisa entre 3-4 dosis. La periodicidad de las crisis febriles tras el inicio del tratamiento, se espació en 8 pacientes (mediana: 8 semanas; rango: 1-12 semanas).

Actualmente consideramos que solo 3 pacientes se encuentran en remisión ya que llevan al menos 6 meses sin presentar episodios compatibles con PFAPA. El resto continúan sintomáticos, presentando una mediana de edad en la actualidad de 5 años (rango: 1-13 años).

El síndrome PFAPA es una entidad de diagnóstico clínico, que hay que tener en cuenta ante un paciente con fiebre recurrente. Es importante transmitir a las familias su carácter benigno y que tiende a remitir en la adolescencia o incluso antes, en la mayoría de los casos.

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. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr*. 1999;135:98-101.
3. Antón-Martín P, Ortiz Movilla R, Álvarez García A, Guillén Martín S, Ruíz Jiménez M, Ramos Amador JT. Síndrome PFAPA: Estudio de 10 casos. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:64-8.
4. Gattorno M, Sormani MP, D'Ossualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, Federici S, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1823-32.
5. Calvo C, Soler-Palacín P, Merino R, Saavedra J, Antón J, Aróstegui JL, et al. Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:194e1-2016e.
6. Elorz J, García JM, Bilbao A. Inmunodeficiencias primarias. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:19-23.

Alba Muínelo Segade y Leticia Vila Sexto*

Unidad de Alergia e Inmunología Clínica, Servicio de Pediatría, Hospital Materno Infantil Teresa Herrera, A Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leticia.vila.sexto@sergas.es
(L. Vila Sexto).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.07.003>
1695-4033/

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.