



Nota clínica

El Score de Gaslini y el caso de fiebre mediterránea familiar que se disfrazó de PFAPA

M. Carrera Polanco

Pediatra. CS Silvano. Madrid. España.

Publicado en Internet:
30-junio-2014

Marta Carrera Polanco:
marta.carrera@salud.madrid.org

Resumen

Ante un niño con episodios recurrentes de fiebre acompañada de faringoamigdalitis aguda, pero con cultivos faríngeos negativos, debemos sospechar que se trate de un PFAPA (*periodic fever, aftous stomatitis, pharyngitis y cervical adenitis*). Los criterios diagnósticos son sencillos pero inespecíficos, por lo que no pueden descartar otras enfermedades autoinflamatorias (EA).

Se presenta el caso de una niña que sufría episodios recurrentes de fiebre, faringoamigdalitis con cultivos faríngeos negativos, diarrea leve, dolor abdominal frecuente y, en ocasiones, también otalgia. Cumplía los criterios diagnósticos de PFAPA pero, alertados por el resultado de "alto riesgo" obtenido en el Score de Gaslini, se estableció que en realidad la clínica se debía a una fiebre mediterránea familiar.

Actualmente es ineficiente hacer un estudio genético en todos los casos con sospecha de EA hereditaria febril. Este artículo pretende recordar que tenemos a nuestra disposición el Score de Gaslini, una herramienta que, aunque imperfecta, es útil y sencilla para detectar casos con alta probabilidad de presentar otra EA que cursa con una clínica similar a la del PFAPA, pero que tiene un pronóstico y un tratamiento diferentes.

Palabras clave:

- Enfermedad autoinflamatoria hereditaria
- Faringitis
- Fiebre mediterránea familiar
- Fiebre recurrente
- PFAPA

The Gaslini Score and the case of Familial Mediterranean Fever who dressed up as PFAPA

Abstract

In a child with recurrent episodes of fever accompanied by acute pharyngitis, but with negative throat cultures, we should suspect that it is a PFAPA (*periodic fever, aftous stomatitis pharyngitis and cervical adenitis*). The diagnostic criteria are simple but non-specific, so it is not possible to rule out other auto-inflammatory diseases.

We present the case of a girl who suffered recurrent episodes of fever, pultaceous pharyngitis (with negative throat cultures), mild diarrhoea, frequent abdominal pain and sometimes otalgia as well. She fulfilled the diagnostic criteria for PFAPA, but, alerted by the result of "high risk" obtained with de Gaslini Score, it was discovered that, in fact, the symptoms were due to Familial Mediterranean Fever.

Currently it is inefficient to carry out a genetic study in all cases with suspected hereditary febrile auto-inflammatory disease. This article tries to remind that we have at our disposal the Gaslini Score, a tool that, though imperfect, is useful and makes easy to detect cases with high probability of being another auto-inflammatory disease with clinical symptoms similar to those of the PFAPA, but with a worse prognosis and treatment.

Key words:

- Hereditary auto-inflammatory disease
- Pharyngitis
- Familial Mediterranean Fever
- Periodic fever
- PFAPA

Cómo citar este artículo: Carrera Polanco M. El Score de Gaslini y el caso de fiebre mediterránea familiar que se disfrazó de PFAPA. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014;16:145.e75-e80.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una niña de 14 años, que nació tras un embarazo y un parto normales, con un peso normal de 3,200 kg. De sus antecedentes familiares solo tiene interés que su madre hubiera presentado muchos episodios de faringoamigdalitis durante su infancia, hasta la pubertad.

Poco antes de cumplir el mes de vida, comenzó con episodios repetidos de fiebre elevada asociada a clínica de faringoamigdalitis aguda (FA) exudativa, dolor abdominal, diarrea leve y otalgia. Nunca asoció artritis ni exantemas. La fiebre duraba entre tres y seis días, no seguía una periodicidad clara, pero se repetía al cabo de entre 15 días y 3 meses, como máximo. Entre los episodios estaba totalmente asintomática y su desarrollo ponderoestatural era normal, aunque en percentiles bajos. No tuvo otros problemas médicos, salvo varicela a los seis meses, una otitis serosa que precisó drenajes a los tres años y un ingreso por gastroenteritis aguda (*Campylobacter* sp.) a los cuatro años, durante el que presentó otro episodio de FA.

En los primeros años de su vida recibió varios ciclos de tratamiento antibiótico, por los cuadros de fiebre persistente y elevada (a veces por encima de 40 °C). En las analíticas, solicitadas ocasionalmente en esos periodos febriles, aparecían leucocitosis y elevación de la proteína C reactiva (>80 mg/dl). Ante la escasa respuesta al tratamiento antitérmico y antibiótico, y ante la negatividad repetida de sus frotis faríngeos (solo en un par de ocasiones fue positivo para el *S. pyogenes* y se trató con penicilina oral), se optó por recomendar a la familia que siguieran únicamente un tratamiento sintomático y esperaran la resolución de la FA. Los padres aprendieron a manejar en casa estos episodios febriles y dejaron de consultar por este motivo.

A los 11 años de edad de la niña, vuelven a aparecer los padres por la consulta, porque les preocupa que aún persistan los cuadros de “anginas”. Su pediatra entonces se plantea la posibilidad de que se trate de un síndrome PFAPA (*periodic fever, aftous stomatitis, pharyngitis y cervical adenitis*). La niña resolvía de modo espectacular la fiebre tras una

única dosis de corticoides orales y cumplía todos los criterios clínicos de Thomas y de Padeh para confirmar el diagnóstico de PFAPA^{1,2}. Debido a que está reconocido que estos criterios clínicos no pueden diferenciar casos similares de fiebre recurrente correspondientes a otras enfermedades autoinflamatorias, se le aplicó el *Score* de Gaslini³. Su resultado fue de “alto riesgo” (*score* 3,82), y por ello se solicitó estudio genético. Se analizaron los exones 2 y 10 del gen *MEFV* y se encontró una homocigosis para la variante genética R 202 Q. Fue derivada entonces a la Unidad de Reumatología infantil del hospital, donde fue definitivamente diagnosticada de fiebre mediterránea familiar (FMF). Al poco tiempo de iniciar el tratamiento con colchicina (0,5 mg cada 12 horas), la niña consiguió controlar los episodios inflamatorios y actualmente su calidad de vida es muy buena.

COMENTARIOS

Es habitual atender en nuestras consultas a niños que presentan episodios repetidos de fiebre, debidos frecuentemente a infecciones víricas banales; pero debemos estar alerta para hacer, si procede, un amplio diagnóstico diferencial, para descartar infecciones poco habituales, neoplasias, inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes o, incluso, una enfermedad autoinflamatoria (EA)⁴, como ocurrió en este caso.

Las EA son un conjunto de enfermedades causadas por un trastorno en la inmunidad innata que provoca episodios inflamatorios recurrentes y fiebre (la fiebre es un proceso inflamatorio), de duración y gravedad variable. No son provocados por ninguna causa infecciosa, neoplásica ni autoinmune, sino que se deben a una mala regulación de la inmunidad inespecífica (innata), por mal control o exceso en la producción de citoquinas. Este fallo tiene su origen en diferentes mutaciones, algunas de ellas ya identificadas, que afectan a la *inflammasoma*, una importante proteína responsable de la puesta en marcha del proceso inflamatorio. Desde el año 2006, se consideran un grupo independiente dentro de las inmunodeficiencias primarias. En

las enfermedades autoinmunes también hay un mal control de la respuesta inmunitaria, pero lo que se altera es la inmunidad adquirida o específica, mientras que en las EA la alteración está en la inmunidad innata. Además, en las EA no se detectan marcadores de respuesta autoinmune, como la elevación de autoanticuerpos, ni células T específicas de antígenos propios, ni asociación con antígenos HLA clase II.

La prevalencia de las EA es baja, pero es cierto que su diagnóstico está dificultado por la ausencia de marcadores específicos, excepto las pruebas genéticas en algunos casos.

Se pueden clasificar de muchas maneras diferentes, según criterios diferentes. Una de las más útiles es la basada en la periodicidad o en la persistencia del proceso febril e inflamatorio subyacente⁵ y, según ello, se agrupan como EA hereditarias que cursan con fiebre periódica estas cuatro entidades: PFAPA, FMF, síndrome de hiperinmunoglobulinemia IgD (SHID) y síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral (TRAPS).

De todas ellas, la más frecuente es el PFAFA, acrónimo que corresponde a *periodic fever, aftous stomatitis, pharyngitis y cervical adenitis*, una entidad cada vez más conocida y diagnosticada por los médicos de Atención Primaria⁶, y sobre la que en los últimos años se ha publicado bastante.

El PFAPA es una EA crónica y benigna, pero hay que decir que no cumple estrictamente los mismos criterios que las otras tres enfermedades, por no ser hereditaria, por desconocerse aún su base genética y por ser autolimitada en el tiempo. Se ha aceptado su inclusión en este grupo porque comparte con el resto una clínica similar y una misma base fisiopatológica. No es hereditaria, pero cada vez se describen más casos asociados a un padre o hermano que también presentó fiebre periódica. En un amplio estudio multicéntrico internacional, que recoge la cohorte más larga publicada hasta la fecha, se ha encontrado hasta un 26% de niños con historia familiar positiva⁷.

El diagnóstico de PFAPA es clínico, según los criterios propuestos por Thomas¹ y por Padeh² y que se

Tabla 1. Criterios diagnósticos de PFAPA^{1,2}

- | | |
|------|---|
| I. | Fiebre periódica regular, de comienzo habitual antes de los cinco años |
| II. | Síntomas y signos acompañantes, pero sin infección de la vía aérea superior, con al menos uno de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> 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 |

resumen en la **Tabla 1**. Padeh² no tiene en cuenta la edad de inicio de la fiebre periódica, ni excluye explícitamente la neutropenia cíclica, pero sí incluye entre los criterios diagnósticos la drástica respuesta a la administración de una dosis única de corticoide oral.

Recientemente, se ha hecho una propuesta para revisar estos criterios clínicos⁷, ya que, aunque son los aceptados para diagnosticar este síndrome, su especificidad es muy baja y su valor muy limitado, ya que los pacientes con otras EA también pueden cumplirlos perfectamente. Esto fue lo que ocurrió en el caso que se describe; la niña tenía una clínica mucho más compatible con PFAPA que con la FMF clásica. La FMF tiene dos formas de presentación: una menos frecuente (tipo II), que cursa de forma silente, sin fiebre ni otros síntomas inflamatorios y se diagnostica en la edad adulta por una amiloidosis secundaria (casi siempre renal), y otra mucho más frecuente (tipo I), que es la clásica^{5,8}. En esta, la clínica suele comenzar en la edad escolar o en la adolescencia (antes de los 20 años) con episodios inflamatorios agudos y breves (2-3 días) que consisten en fiebre elevada de comienzo brusco, serositis aséptica que suele afectar al peritoneo y a la pleura (el dolor abdominal es muy frecuente), exantemas (en especial, lesiones purpúricas o placas tipo erisipela calientes y dolorosas en la zona pretibial) y artralgias o artritis (sobre todo en las grandes articulaciones). Estos episodios se repiten cada 3-5 semanas, aunque esta frecuencia es variable entre pacientes, y pueden ser desencadenados por la menstruación, por el estrés emocional o

por agotamiento físico. Entre los episodios, el paciente puede estar perfectamente, o bien puede presentar alguno de los síntomas de forma menos intensa.

La FMF afecta sobre todo a las poblaciones originarias de la cuenca oriental del Mediterráneo, aunque, con los movimientos migratorios actuales, puede aparecer en casi cualquier parte del mundo. Se ha dicho que esta mutación se transmite con un patrón de herencia autosómico recesivo, pero los avances en genética lo están poniendo en duda y actualmente se debate su posible patrón de herencia dominante⁵. Su causa genética es una mutación en el gen *MEFV*, que codifica una proteína reguladora del *inflammasoma*. Hasta la fecha hay descritas más de 80 mutaciones diferentes en este gen y, en muchas de ellas, se desconoce su valor clínico. En el caso de esta niña, le fue detectada la mutación R202q en homocigosis, claramente implicada en el desarrollo de FMF en población turca e israelí. En la población española se cuestiona si considerarla como mutación o como polimorfismo genético, puesto que la frecuencia alélica está entre un 25 y un 46% (para considerar que se trata de un cambio genético la frecuencia debe ser inferior al 1%, y si es mayor, se habla de polimorfismo) y no parece haber una proporción similar de pacientes con FMF en España. Aún debe avanzar mucho la Genómica para conocer más en profundidad las bases de esta enfermedad.

Es importante determinar qué EA origina el cuadro de fiebre recurrente, puesto que el pronóstico y el tratamiento son muy diferentes. En el caso del PFAPA, se trata de un problema transitorio que desaparece sin consecuencias. Para su tratamiento puede bastar una conducta expectante ante la fiebre, o bien, si causa mucho malestar, la toma de una única dosis de corticoides, que resuelve los episodios febriles de forma espectacular (mágica, según los pequeños pacientes). Padeh² considera esta respuesta parte de los criterios diagnósticos del PFAPA. Se administra una dosis de prednisona o de prednisolona de 1 mg/kg/día (en adultos, una dosis de 60 mg) y a las 2-6 horas desaparecen la fiebre y el malestar. A veces puede persistir la fa-

ringitis durante unas 24 horas; la estomatitis aftosa, que es la manifestación más lenta en desaparecer, puede requerir un par de días más de evolución. Aunque una dosis única puede solucionar el problema, últimamente se tiende a pautar el corticoide durante 2-3 días, pero aún no hay unanimidad en cuál debe ser la dosis que hay que tomar el primer día.

Los corticoides yugulan la clínica del episodio febril, pero no son capaces de controlar la aparición de nuevos episodios de fiebre; es más, en un 25% de los pacientes, estos pueden hacerse más frecuentes (aunque también se ha descrito que ocurra lo contrario). En los casos en los que la fiebre interfiera bastante con la vida cotidiana familiar, si no es posible calmar la ansiedad de los padres, se puede valorar una amigdalectomía, con la que se han descrito altas tasas de éxito (60-95%) en el control de los episodios febriles. Aunque es una técnica efectiva, es recomendable valorar los riesgos de una cirugía con anestesia general, y tener en cuenta la conclusión de un único estudio en el que se relaciona la posibilidad de que la amigdalectomía antes de los 20 años de edad pueda aumentar el riesgo de desarrollar una cardiopatía isquémica en la edad adulta⁹.

El pronóstico en el caso de la FMF es más sombrío porque, si no se trata, puede evolucionar hacia una amiloidosis secundaria (frecuentemente renal), que acortará la vida. Su tratamiento consiste en la toma de colchicina de por vida, para evitar el depósito de amiloide y controlar los episodios inflamatorios. Con la colchicina, un medicamento barato y sin apenas efectos secundarios, se consiguen tasas de remisión del 60%, pero es cierto que aún hay un 5-10% de pacientes que no responden.

Se ha insistido en que los criterios diagnósticos de PFAPA son muy poco específicos. ¿Cómo se puede diferenciar el PFAPA de otra EA que cursa con fiebre recurrente? Parece lógico que, si se conoce el gen afectado en cada una de las otras tres enfermedades del grupo (FMF, SHID y TRAPS), un estudio genético es el camino más corto para detectarlas, pero esto no es así. De entrada, no está indicado hacer un estudio genético, por ser una técnica la-

boriosa, cara y con una baja eficiencia, debido a que hay mucha heterogeneidad clínica y genética. Esto significa que puede haber pacientes con la mutación genética que son asintomáticos y pacientes con clínica clara en los que no se puede encontrar la mutación del gen⁸. En otras palabras, si ante una sospecha clínica el análisis genético es positivo, el diagnóstico es seguro, pero no ocurre al revés y no se puede descartar un diagnóstico clínico si no obtenemos confirmación genética. Esto es especialmente cierto en el caso de la FMF.

En 2008, Gattorno y su equipo investigaron los parámetros clínicos que pudieran ayudar a descubrir pacientes que cumplen criterios de PFAPA pero que tienen una alta probabilidad de ser portadores de mutaciones genéticas correspondientes a otros cuadros de EA¹⁰. Hallaron que la presencia de amigdalitis pultácea en casi todos los episodios es más propia del PFAPA; en cambio, la existencia de antecedentes familiares, la menor edad de comienzo de los episodios, la presencia de diarrea, de aftas orales, de dolor abdominal y de dolor torácico, apunta más a una de las EA hereditarias con fiebre periódica. Con todos estos datos elaboraron el *Score* de Gaslini (sensibilidad del 82% y especificidad del 72%), con la que se obtiene un valor numérico que clasifica al paciente como de alto o bajo riesgo de padecer un síndrome de base genética conocida (riesgo alto: >1,32). El cálculo del va-

lor se puede obtener en la página web de PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization: www.printo.it/periodicfever)³. Esta escala solo ha sido validada en niños y no se conoce su fiabilidad para pacientes que debutan tras la primera década de vida. Además, casi todos los niños incluidos en el estudio eran de raza caucásica (italianos sobre todo), así que también se desconoce su validez para otros grupos étnicos. A pesar de estas limitaciones, actualmente es una herramienta muy útil para afinar el diagnóstico. Es importante conocerla y aplicarla en nuestros pacientes diagnosticados de PFAPA para reducir al mínimo la posibilidad de que, en realidad, su fiebre recurrente sea debida a otra EA que requiera un planteamiento terapéutico diferente, por su respuesta clínica y su pronóstico a largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

EA: enfermedades autoinflamatorias • **FA:** faringoamigdalitis aguda • **FMF:** fiebre mediterránea familiar • **FMF:** fiebre mediterránea familiar • **PFAPA:** *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis y cervical adenitis* • **SHID:** síndrome de hiperinmunoglobulinemia IgD • **TRAPS:** síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr.* 1999; 135:15-21.
2. Padeh S, Brezniak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, *et al.* Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr.* 1999;135:98-101.
3. The diagnostic score for Periodic Fever [en línea] [consultado el 10/06/2014]. Disponible en: www.printo.it/periodicfever/
4. Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. De la fiebre periódica a los síndromes autoinflamatorios. *Bol Pediatr.* 2011;51:194-203.
5. Aróstegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin.* 2011; 7:45-50.
6. Rivero Calle I, Dapena Archilés M, Cubero Santos A, Albañil Ballesteros MR. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Síndrome PFAPA [en línea] [consultado el 28/03/2014]. Disponible en: <http://goo.gl/3NeLSU>
7. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, Konepaut I, *et al.* International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology.* 2014 [En prensa].

8. Modesto C, Aróstegui JI, Yagüe J, Arnal C. ¿Qué es lo que hoy debo saber sobre los síndromes autoinflamatorios? *Semin Fund Esp Reumatol*. 2007;8:34-44.
9. Janszky I, Mukamal KJ, Dalman C, Hammar N, Ahne S. Childhood appendectomy, tonsillectomy, and risk for premature acute myocardial infarction-a nationwide population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32:2290-6.
10. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, *et al*. Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124:e721-e728.