

Síndrome PFAPA y Fiebre Periódica

José T. Ramos
Servicio de Pediatría
Hospital Clínico San Carlos
14 de Febrero de 2020



Conflicto de intereses

- No conflicto de interés

1-Un niño de 36 meses, de origen español, acude a consulta por fiebre alta de 24 h de evolución de comienzo brusco, asociado a odinofagia, cefalea y malestar general. El episodio ocurre en Julio, en período vacacional. No sintomatología respiratoria ni digestiva. Orina de aspecto normal. La madre refiere que desde los 24 meses tiene episodios similares que le duran 4-5 días que ocurren con mucha frecuencia y cada 3-4 semanas. Habitualmente es diagnosticado de faringitis, siendo tratado en ocasiones con antibióticos sin respuesta. No antecedentes familiares reseñables. E la exploración física se objetiva faringe hiperémica con exudado blanquecino bilateral, así como adenopatías submandibulares de 1.5x1.5 cm bilaterales.

Cuál de los siguientes diagnósticos le parece más probable:

- A-Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
- B-Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD)
- C-Fiebre Mediterránea familiar (FMF)
- D-Síndrome de PFAPA
- E- Faringoamigdalitis agudas estreptocócicas de repetición

1-Un niño de 36 meses, de origen español, acude a consulta por fiebre alta de 24 h de evolución de comienzo brusco, asociado a odinofagia, cefalea y malestar general. El episodio ocurre en Julio, en período vacacional. No sintomatología respiratoria ni digestiva. Orina de aspecto normal. La madre refiere que desde los 24 meses tiene episodios similares que le duran 4-5 días que ocurren con mucha frecuencia y cada 3-4 semanas. Habitualmente es diagnosticado de faringitis, siendo tratado en ocasiones con antibióticos sin respuesta. No antecedentes familiares reseñables. E la exploración física se objetiva faringe hiperémica con exudado blanquecino bilateral, así como adenopatías submandibulares de 1.5x1.5 cm bilaterales.

Cuál de los siguientes diagnósticos le parece más probable:

A-Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)

B-Síndrome de hiperinmunoglobulina D (HIDS)/deficiencia de mevalonato quinasa (MKD)

C-Fiebre Mediterránea familiar (FMF)

D-Síndrome de PFAPA

E- Faringoamigdalitis agudas estreptocócicas de repetición

2- Ante un niño de 3 años con episodios regulares de fiebre periódica con intervalos regulares, cuál de los siguientes hallazgos no consideraría de sospecha de enfermedad autoinflamatoria de base genética:

A- Afectación del desarrollo ponderoestatural

B- Elevación persistente de reactantes de fase aguda en momentos “intercrisis”

C- Erupciones cutáneas durante algún episodio

D- Esplenomegalia

E- Aftas orales

2- Ante un niño de 3 años con episodios regulares de fiebre periódica con intervalos regulares, cuál de los siguientes hallazgos no consideraría de sospecha de enfermedad autoinflamatoria de base genética:

A- Afectación del desarrollo ponderoestatural

B- Elevación persistente de reactantes de fase aguda en momentos “intercrisis”

C- Erupciones cutáneas durante algún episodio

D- Esplenomegalia

E- Aftas orales

Fiebre recurrente en Pediatría

Objetivos docentes

- - Establecer un diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos de fiebre recurrente, especialmente entre entidades infecciosas e inflamatorias.
- - Identificar claves diagnósticas que permitan diferenciar Síndrome PFAPA de otros síndromes autoinflamatorios
- - Reconocer los diagnósticos más frecuentes, los tratamientos indicados y cuándo derivar a consulta especializada

Fiebre recurrente en Pediatría

- **Infecciones banales: causa más frecuente**
- Otras causas menos frecuentes: neoplasias, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias primarias, enfermedades autoinflamatorias.
- Enfermedades autoinflamatorias (EA), incluidas en clasificación de las inmunodeficiencias primarias (IDP)

Notarangelo L. International Union of Immunology Societies. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:1161

<http://www.iuisonline.org>

¿Cuántos procesos infecciosos anuales son normales en un niño?

- **5-8 infecciones del tracto respiratorio** (corta duración, resolución sin complicaciones, la mayoría virales, 40 días/año sintomáticos).
- **Guardería: 14 episodios anuales** (70 días/año sintomáticos).
- Otros factores: humo del tabaco, hacinamiento, insalubridad.
- Episodios frecuentes de gastroenteritis

La mayoría de los niños con episodios de fiebre (infecciones de repetición) serán normales

Fiebre recurrente

* Intervalos irregulares: Infecciones ORL

- En ocasiones dudas entre portador de *S.pyogenes* con infección vírica intercurrente y
- Auténtica FAA por Estreptococo BHGA.

Para distinguir entre estas dos situaciones: criterios clínicos!
Ninguna de las pruebas microbiológicas disponibles
(TDRápida, Cultivo) las diferencia de manera definitiva.

FA recurrente (st primera semana después del episodio anterior)
sospechar incumplimiento terapéutico

* Intervalos regulares: Posible Síndrome de PFAPA

Enfermedad Autoinflamatoria

- **Concepto de Enfermedad Autoinflamatoria**
- **Encuadre dentro de Inmunodeficiencias?: Inmunidad innata**
- **Clasificación de Enfermedades autoinflamatorias**
- **Síndromes de Fiebre Periódica**
 - **No herencia conocida: S. de PFAPA**
 - **Hereditarios:**
 - Fiebre Mediterránea Familiar**
 - S. de TRAPS**
 - S. de HiperIgD (HIDS/MKD)**
 - Criopirinopatías**

Inmunodeficiencias

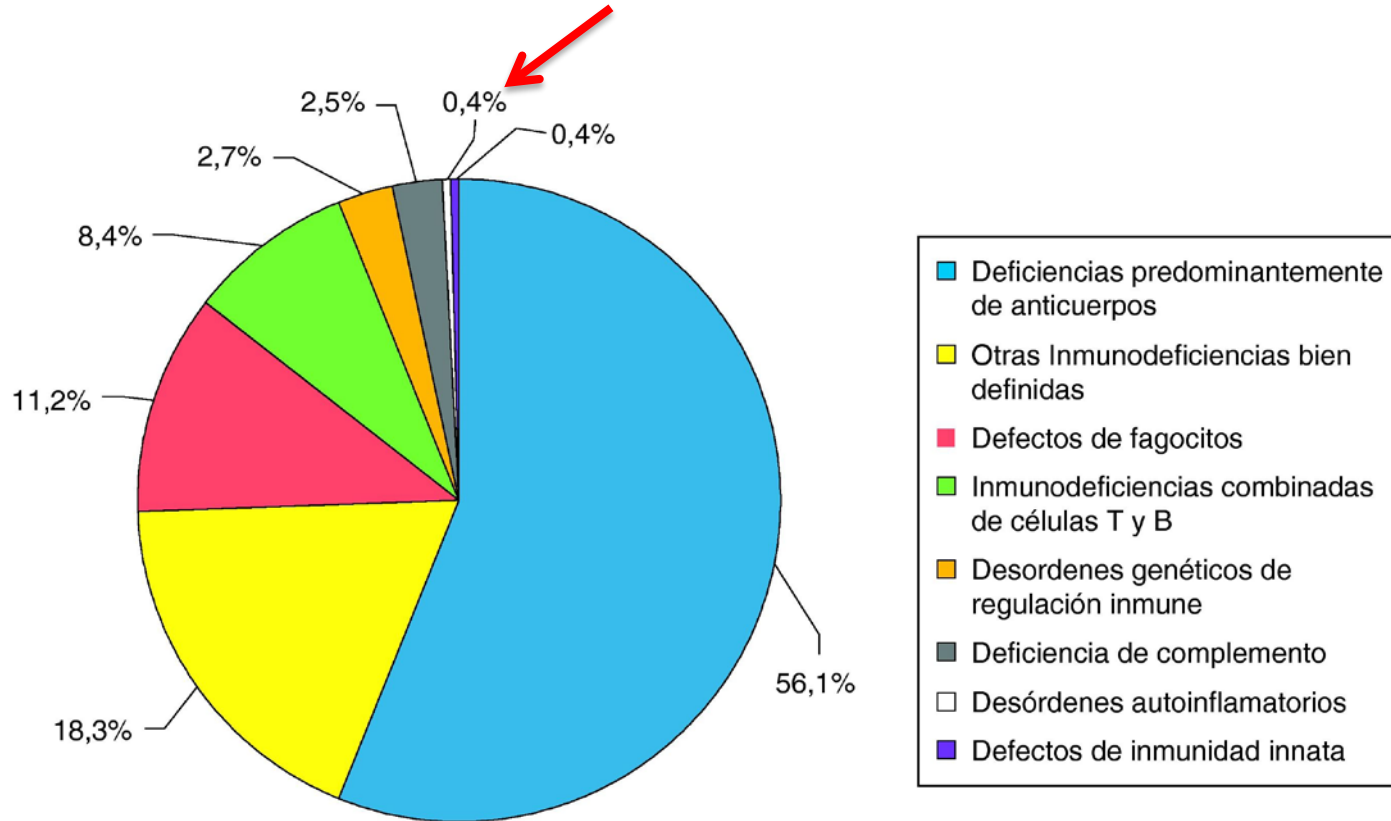
Inmunodeficiencia:

Alteración de los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica, incluida inmunidad innata

Inmunodeficiencias primarias (IDP): defecto inmunológico.

***Enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes:** mala regulación de la de la inmunidad innata o adquirida

Inmundeficiencias Primarias: Enfermedades autoinflamatorias



Inmunodeficiencias Primarias (IDP)

(1) Inmunodeficiencias combinadas de células T y B

Inmunodeficiencia combinada grave

Síndrome de Omenn

(2) Déficit predominante de anticuerpos

Inmunodeficiencia común variable

Déficit de IgA

Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (E. Bruton)

Síndrome de hiper IgM

(3) Otras inmunodeficiencias bien definidas

Síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich

(4) Disregulación inmune

Síndrome linfoproliferativo autoimmune (ALPS)

Síndrome de disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía (IPEX)

(5) Defectos del número y/o función fagocítica

Enfermedad granulomatosa crónica

Neutropenia congénita grave y Neutropenia cíclica

Síndrome de Chediak-Higashi

(6) Defectos de la inmunidad innata

Mutación del gen NEMO

Déficit de IRAK-4 y Déficit de Myd-88

(7) Defectos del complemento

Déficit de C2,C3,C4, C9, properdina

(8) Enfermedades autoinflamatorias

Fiebre mediterránea familiar

TRAPS (tumor necrosis factor-1-associated periodic syndrome)

Síndrome de hiper IgD (HIDS)

Criopirinopatías (SAI familiar por frío, Muckle-Wells, CINCA)



Signos de alarma para sospechar IDP

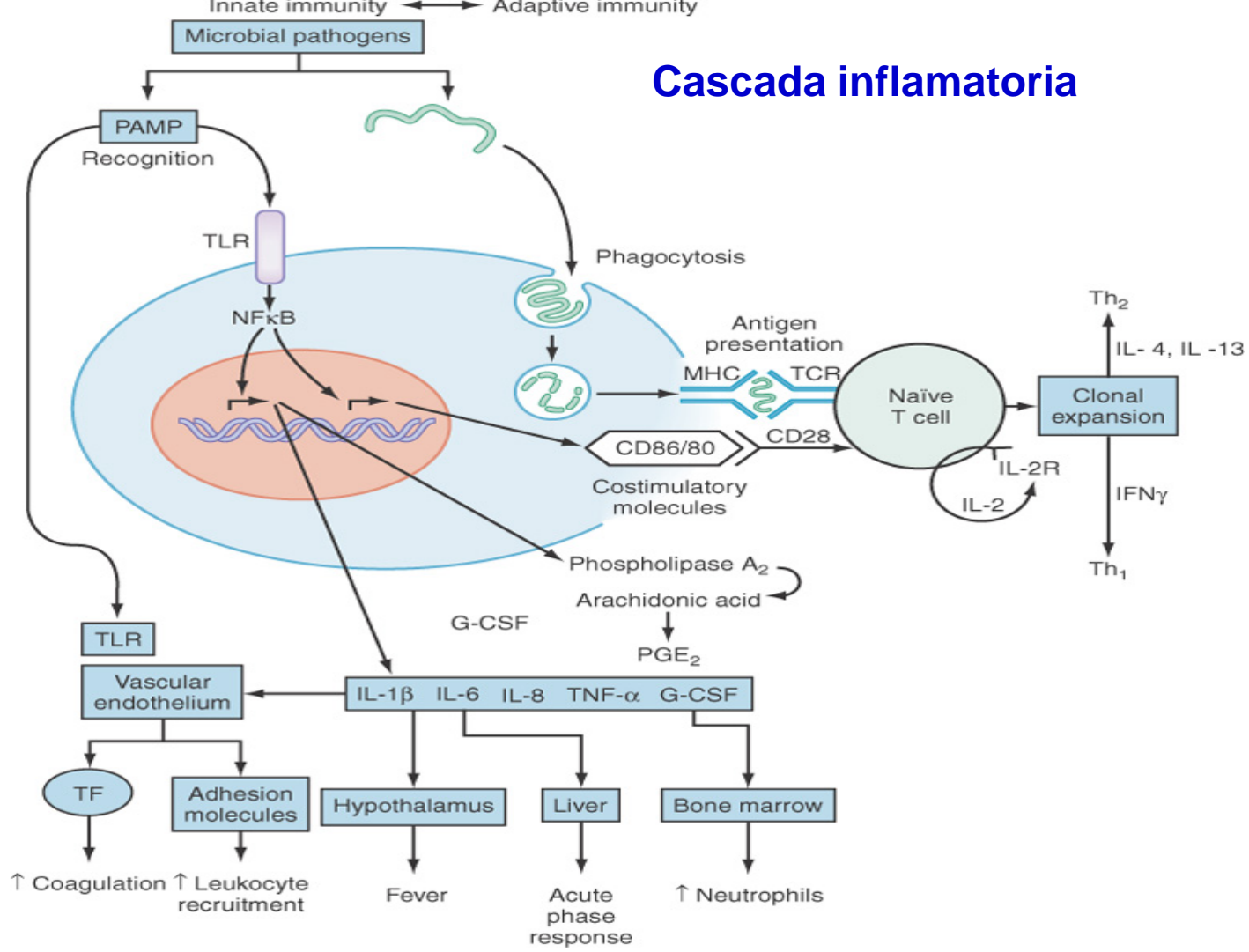
- $\geq 6-8$ **otitis** media aguda en un año
- ≥ 2 **neumonias** (confirmadas radiologicamente) en un año
- ≥ 2 **sinusitis** en un año
- ≥ 2 **meningitis** u otras infecciones graves
- ≥ 2 **infecciones de tejidos profundos** en un año o de localización no habitual
- Infecciones recurrentes cutáneas profundas o abscesos viscerales.
- Necesidad frecuente de usar antibioterapia endovenosa para curar infecciones
- Infecciones por microorganismos no habituales u oportunistas
- Historia familiar de inmunodeficiencias
- Fenómenos autoinmunes frecuentes
- Muguet o candidiasis cutánea en **paciente mayor de un año.**

Signos de alarma para sospechar IDP

- Infecciones postvacunales tras vacunas de virus vivos
- Retraso de **más de 4 semanas** en la caída del cordón umbilical
- IgE > 2.000 UI/L sin otra causa aparente (sobre todo con infecciones cutáneas o respiratorias graves o recurrentes)
- **Fiebre recurrente o persistente**
- Bronquiectasias sin causa aparente
- Microorganismos comunes producen clínica grave o infecciones recurrentes o complicaciones poco habituales
- Retraso del desarrollo y crecimiento

Enfermedad Autoinflamatoria

- Se denominan EA a un conjunto de entidades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes, a veces persistentes, de inflamación sistémica, sin etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune
- Todas ellas tienen en común una alteración de la inmunidad innata que conlleva una disfunción del sistema inflamatorio, a nivel **inflammasoma**
- El inflammasoma es un complejo multiproteico localizado en el citoplasma cuyo objetivo es la generación de caspasa-1, que da lugar a la síntesis de formas activas de diferentes citocinas, entre las que destaca la interleucina 1β , que es un potente mediador de la inflamación aguda, que produce fiebre y aumento de otras citocinas



Virus  Bacterium 

Inflammasome

IL-1 β
or IL-18

Cell membrane

Cytoplasm

Endogenous danger (DAMPs)

Activators

LRRs

NACHT domain

NLRP3

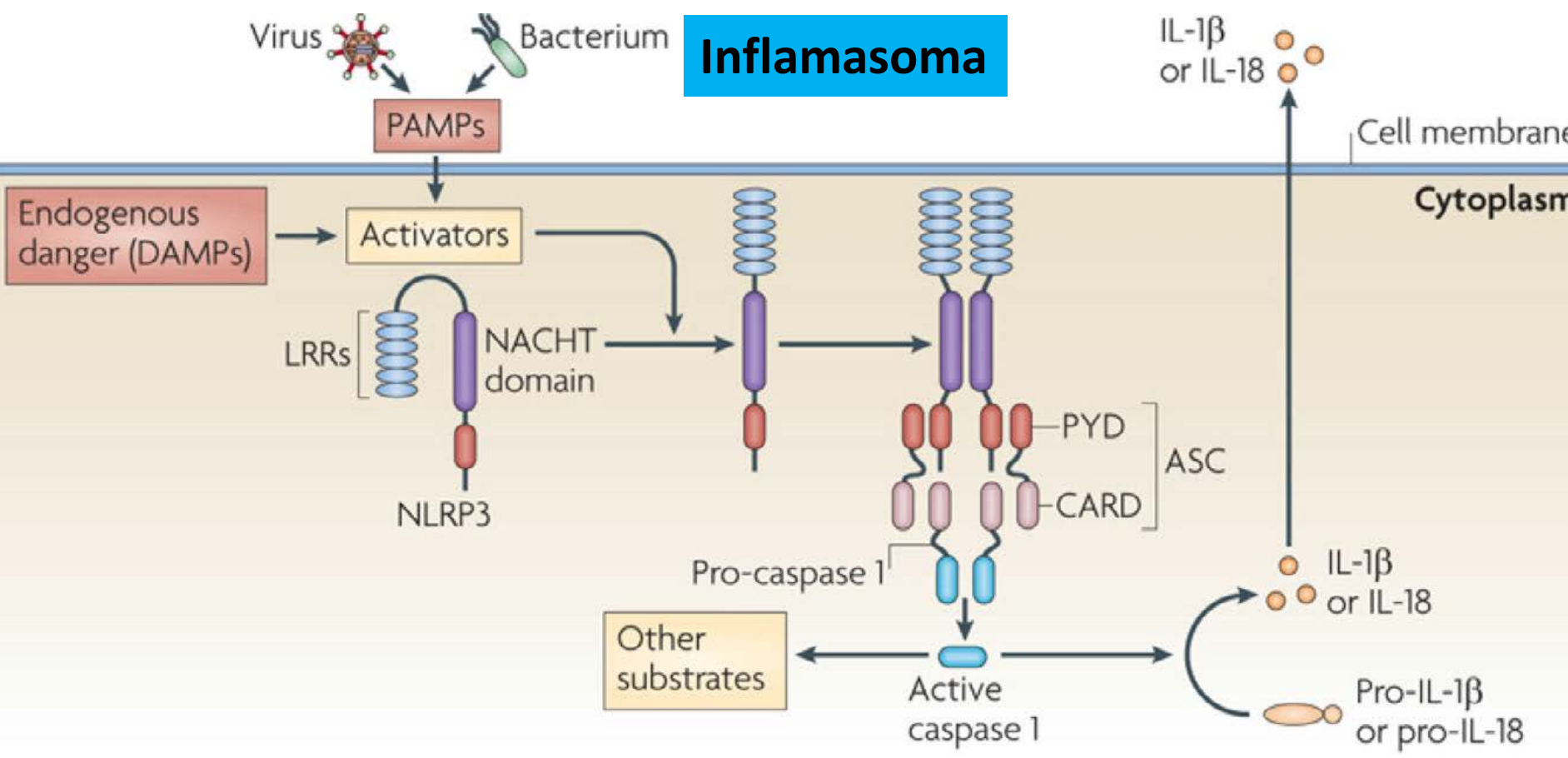
Pro-caspase 1

Other substrates

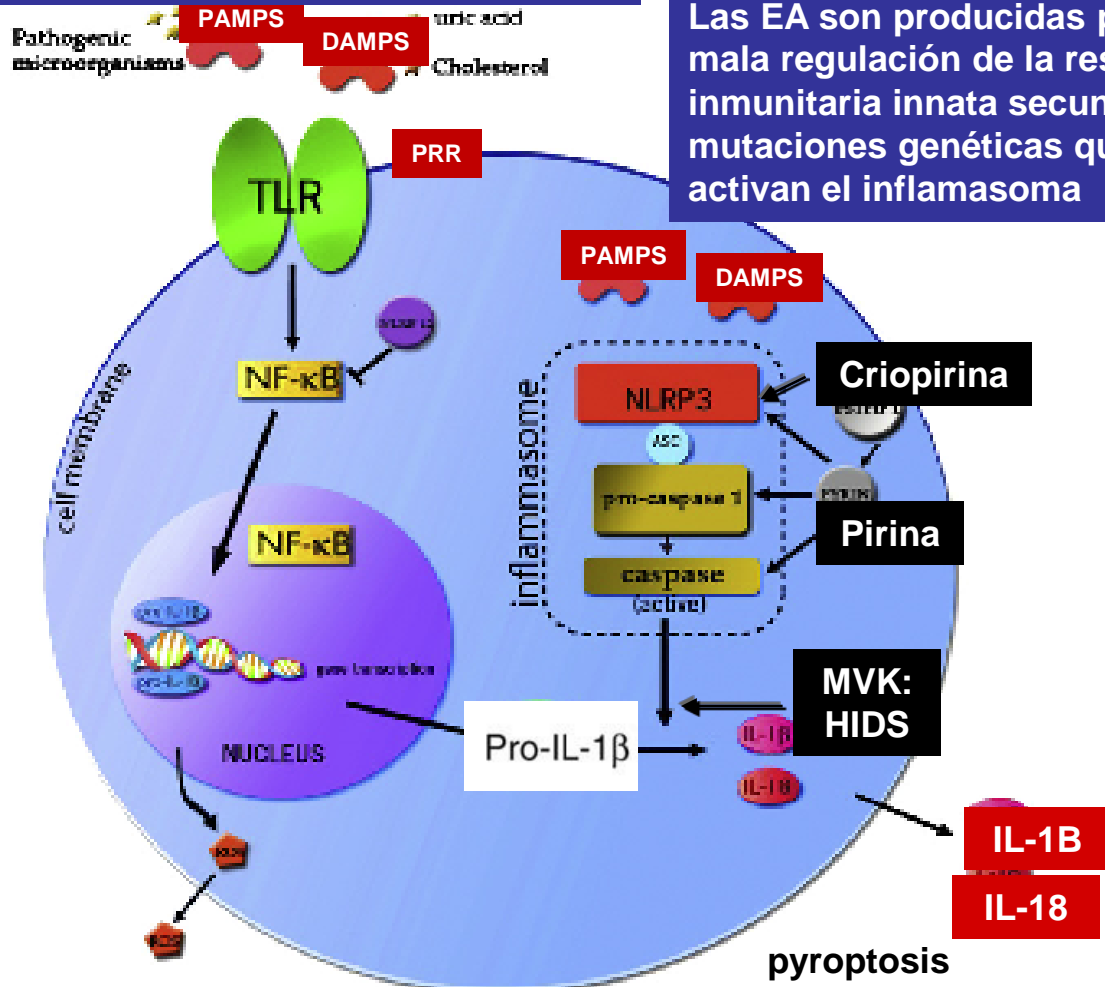
Active caspase 1

IL-1 β
or IL-18

Pro-IL-1 β
or pro-IL-18

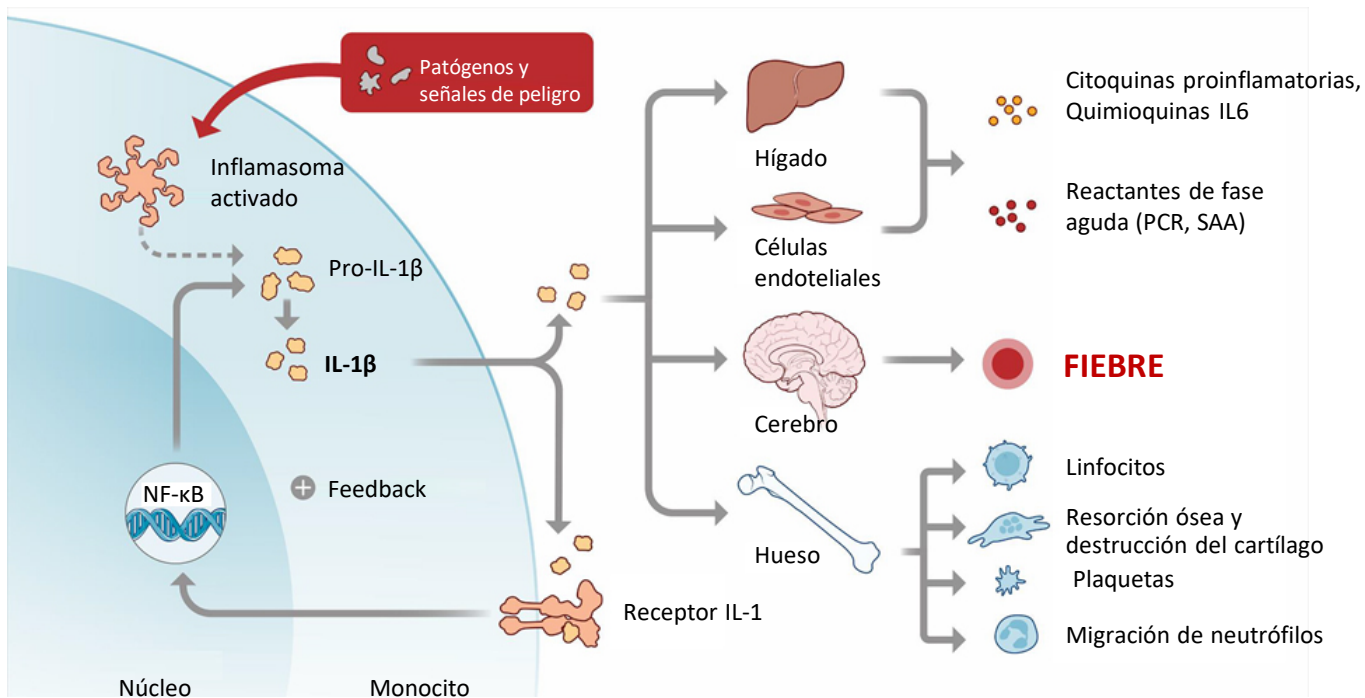


Inmunidad innata: Inflamasoma



Las EA son producidas por una mala regulación de la respuesta inmunitaria innata secundaria a mutaciones genéticas que activan el inflamasoma

La IL-1 β actúa en varios órganos dando como resultado los síntomas de autoinflamación



PCR, Proteína C-reactiva; SAA, serum amiloide A.
Adaptado de Lachmann HJ, et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63:314-24.

- Concepto propuesto en 1999
- Constituyen disfunciones del sistema inmune (Inmunidad innata) hereditarias * o adquiridas (S.PFAPA o Artritis idiopática juvenil)
- Entidades poco frecuentes (base genética), que cursan con una disregulación del fenómeno inflamatorio, con **ataques no provocados de inflamación sistémica** en ausencia de detección de autoanticuerpos ni linfocitos antígeno-específicos, a diferencia de E. autoinmunes
- Su característica fundamental es la recurrencia de la fiebre asociado a algún otro síntoma de naturaleza inflamatoria, como dolor abdominal, diarrea, lesiones dérmicas polimorfas y síntomas musculoesqueléticos
- Estos episodios son autolimitados con una duración de días y reaparecen de forma recurrente tras periodos libres de síntomas. *Federici S. Pediatr Clin N Am. 2012;59:447*

Enfermedad autoinflamatoria versus enfermedad autoinmune: ¿Cuál es la diferencia?

Enfermedad autoinflamatoria	Enfermedad autoinmune
<ul style="list-style-type: none"> Inflamación sistémica causada por hiperactivación del sistema inmune innato^{1,2} 	<ul style="list-style-type: none"> Inflamación sinovial causada por anomalía en el sistema inmune adaptativo¹
<ul style="list-style-type: none"> Células patogénicas predominantes: monocitos, macrófagos, neutrófilos, y células natural killer³ 	<ul style="list-style-type: none"> Células patogénicas predominantes en autoinmunidad: linfocitos T y B^{2,3}
<ul style="list-style-type: none"> No asociación con HLA de clase II⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Asociación con HLA de clase II (autoinmune) o clase I (parcialmente autoinmune)⁶
<ul style="list-style-type: none"> No autoanticuerpos³ 	<ul style="list-style-type: none"> Se observan autoanticuerpos³
<ul style="list-style-type: none"> Papel fundamental de la citoquinas proinflamatorias IL-1β e IL-6⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> Papel fundamental de las citoquinas proinflamatorias IFN-γ e IL-17¹

1. Lin YT, et al. *Autoimmun Rev.* 2011;10:482-9; 2. Shaw PJ, et al. *Trends Mol Med.* 2011;17:57-64; 3. Takei S. *Inflamm Regen.* 2011;31:52-62; 4. Dinarello C. *J Intern Med.* 2010;269:16-28; 5. Church LD, et al. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008;4:34-42; 6. Cho J, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:1612-23.

Clasificación de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas

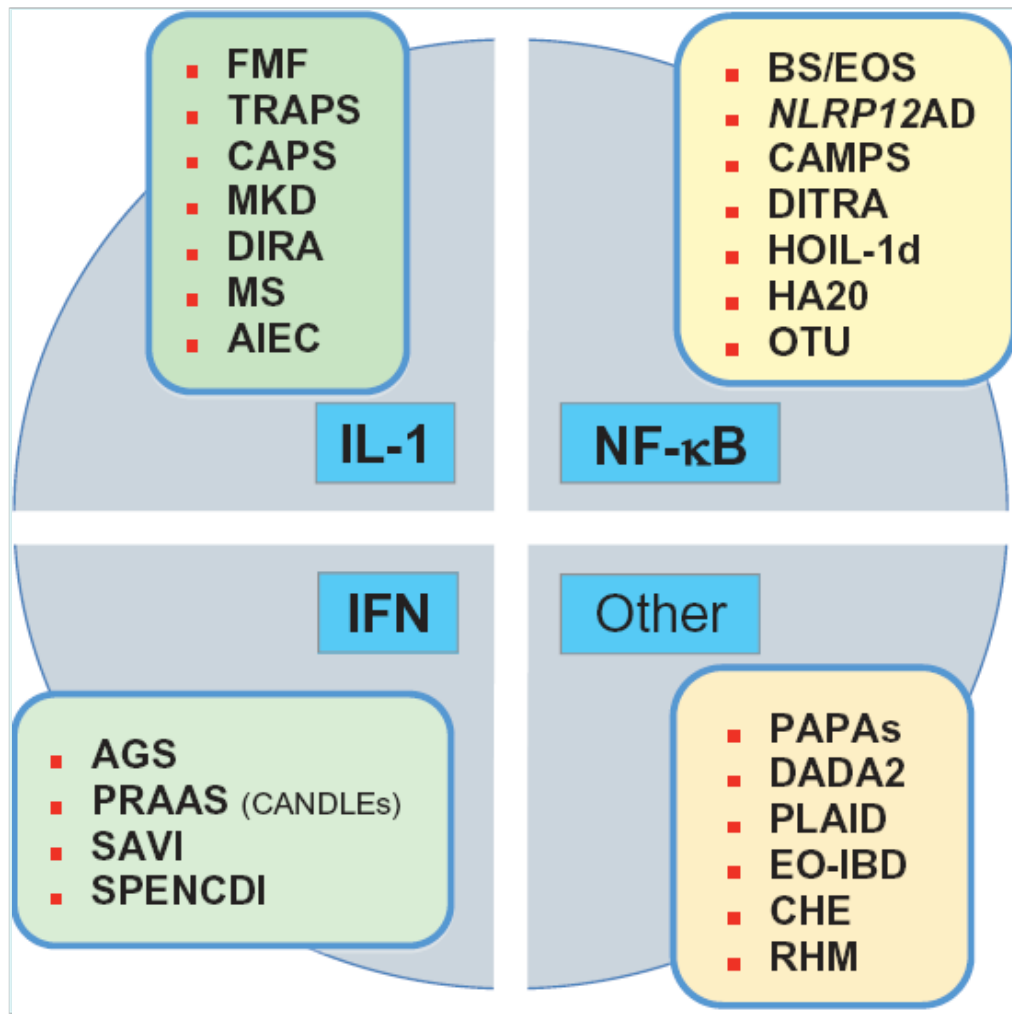
Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias

- Síndromes hereditarios de fiebre periódica (**FMF, TRAPS, HIDS/MKD**)
- Síndromes periódicos asociados a criopirina
- Granulomatosis sistémicas pediátricas (S. Blau)
- Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)
- Osteomielitis crónica multifocal recidivante

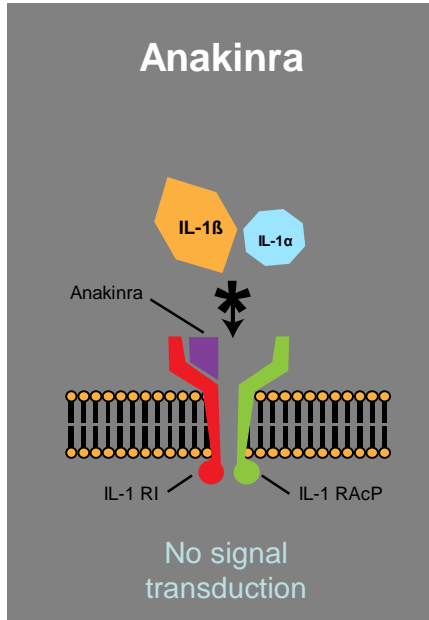
E.autoinflamatorias sistémicas de base genética no conocida

- **S. PFAPA**
- * Enfermedad de Crohn
- Gota
- Condrocalcinosis familiar (pseudogota)
- Artropatías por cristales
- Osteoartritis idiopática
- Enfermedad de Still del adulto
- Vasculitis no asociadas a autoanticuerpos
- Enfermedad de Behcet
- Uveítis idiopática
- Psoriasis
- Artritis psoriásica

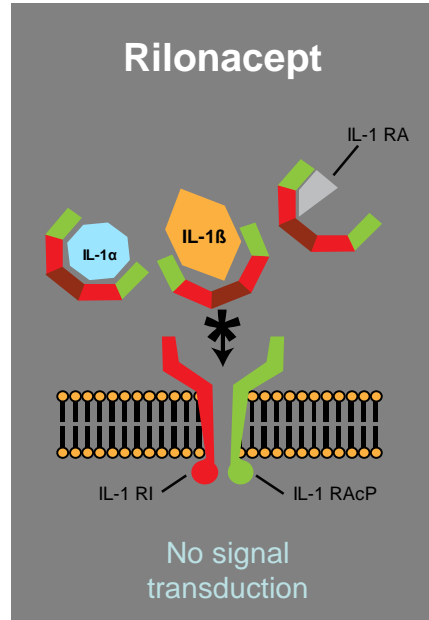
Clasificación de enfermedades autoinflamatorias según mediador implicado



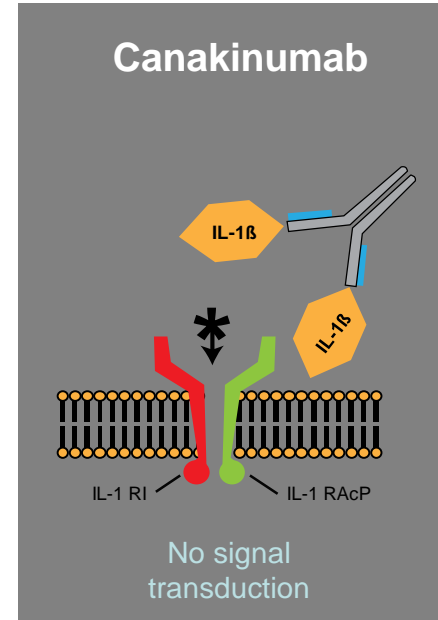
Existen tres inhibidores de IL-1 aprobados para tratar enfermedades autoinflamatorias



proteína recombinante
antagonista receptores de IL-1b



Bloqueante soluble de receptor
de IL-1



Anticuerpo monoclonal anti IL-1



Síndromes de Fiebre Periódica (incluye Síndromes AI mediados por IL-1)

- S. de PFAPA
- Fiebre Mediterránea Familiar
- S. de TRAPS
- Déficit de mevalonatokinasa (S. de HiperIgD)
- Otros (criopirinopatías)

SÍNDROME PFAPA

Periodic

Fever

Aphthous Stomatitis

Pharyngitis

Adenopathy

- Descrito en 1987 (Marshall)
- ***Periodic fever, adenopathy, pharyngitis, aphtae.***
- **Patogenia:** desconocida. Alteración inmunológica? Niveles elevados de IL-1, IL-6, IFN y TNF en episodios febriles.
- Excelente respuesta a corticoides.
- AF: Componente hereditario? Alteración genética no conocida
- En España primeros casos publicados año 2000*

Ramos Amador JT. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical. A propósito de 3 casos. An Esp Pediatr. 2000;52:59-61

SÍNDROME PFAPA

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

1. Episodios recurrentes de fiebre de inicio antes de los 5 años.
2. Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes:
 - .Estomatitis aftosa
 - .Linfadenitis cervical
 - .Faringitis
3. Exclusión de neutropenia cíclica.
4. Completamente asintomático entre episodios.
5. Crecimiento y desarrollo normales.

Marshall GS, Edward KM, Butter J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever. Pharyngitis and aphthous stomatitis. J Pediatr. 1987;110:43—6.

FARINGOAMIGDALITIS DE REPETICIÓN

FARINGOAMIGDALITIS DE REPETICIÓN CON CULTIVOS
PERSISTENTEMENTE NEGATIVOS

Fiebre que no responde al tratamiento habitual



SOSPECHAR SÍNDROME PFAPA
(sobre todo si intervalos regulares y
fuera de meses epidémicos)

IDP: Neutropenia cíclica

- Interrupción periódica de la producción mieloide en la médula ósea.
- Mutación gen ELANE. Herencia AD.
- **Fiebre recurrente/periódica** (3-4 semanas), úlceras orales, inflamación orofaríngea.
- Desde el año de vida
- **Neutropenia <200/mcl, 3-5 días.**
- Neumonías, abscesos, peritonitis
- Entre los episodios: asintomáticos.
- Tto : **G-CSF**

Muy diferente de PFAPA.
No imprescindible hemogramas seriados

SÍNDROME PFAPA

- Tiene un carácter crónico, benigno y autolimitado
- Se debe pensar en síndrome PFAPA ante episodios de 3-7 días de duración de fiebre recurrente, faringitis, adenopatías y aftas, que se presenten con una periodicidad fija en el contexto de un paciente con buen desarrollo y que está asintomático entre los episodios
- Un adecuado conocimiento de esta entidad por parte de los pediatras de AP permite un diagnóstico más rápido de esta patología, con menor gasto sanitario, menor uso de recursos sanitarios, en pruebas complementarias y visitas a especialistas, y mejor manejo, con una disminución de la ansiedad familiar y del uso inadecuado de antibióticos

SÍNDROME PFAPA

Patogenia: desconocida. Poligénica (No base genética conocida) o multifactorial

Debido a los hallazgos celulares y citoquímicos durante los brotes, se sospecha que existe una disregulación de la respuesta inmune a algún agente desencadenante?, capaz de inducir una rápida activación de la inmunidad innata a través de la vía de Th1, detectándose elevación de interferón (IFN), IL-6, y TNF durante los episodios febriles, así como aumento de IL-1 durante y entre episodios

Además, la respuesta favorable a esteroides lo apoya

SÍNDROME PFAPA

Epidemiología: No rara, como se pensaba inicialmente

- Incidencia: estimación Noruega: 2.3 por 10.000 niños menores de 5 años al año (similar en Suecia)
- Más frecuente en varones

Edad de comienzo: generalmente antes de los 5 años (entre 2 y 5 años)

Duración de los episodios: 4-5 días

Frecuencia de las recurrencias: Muy regular cada 3-6 semanas

Tiene un carácter crónico,benigno y autolimitado

Manifestaciones clínicas

- Fiebre: 100%: alta, afectación de estado general.
- Aftas orales. Pueden ocurrir entre episodios
- Linfadenitis cervical
- Faringitis. Habitualmente no exudativa, pero puede serlo

Number of patients	Pharyngitis	Cervical adenitis	Aphthous ulcer	Abdominal pain	Nausea/vomiting	Diarhea	Rash	Arthralgia
254	78%	69%	51%	35%	21%	8%	6%	4%

	Marshall <i>et al.</i> ⁸ (N=12) (%)	Padeh <i>et al.</i> ⁹ (N=28) (%)	Thomas <i>et al.</i> ¹⁰ (N=66) (%)	Tasher <i>et al.</i> ¹¹ (N=54) (%)
Fiebre	100	100	100	100
Faringitis	75	100	65	96
Adenopatías	67	100	77	61
Aftas	75	68	67	39
Malestar general	100	100	ND	ND
Cefalea	ND	18	65	46
Dolor abdominal	ND	18	45	65
Diarrea	ND	ND	30	13
Artralgias	ND	11	ND	ND
Escalofríos	ND	ND	80	61
Rinorrea	ND	ND	18	33
Catarro	ND	ND	20	ND
Exantema	ND	ND	15	4

SÍNDROME PFAPA: Nuestra experiencia

10 primeros casos en Hospital de Getafe

La mediana de **edad al inicio de los síntomas 2,5 años** (rango 6 meses-5 años), y la referente a la primera consulta, de 5,5 años (rango 13 meses-7 años)

Med Clin (Barc). 2012;138(2):64-68



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Nota clínica

Síndrome PFAPA: Estudio de 10 casos

Pilar Antón-Martín *, Roberto Ortiz Movilla, Ana Álvarez García, Sara Guillén Martín, Marta Ruiz Jiménez y José Tomás Ramos Amador

SÍNDROME PFAPA: Nuestra experiencia

Antón Martín P, Med Clin 2012; 138: 64-8.

10 primeros casos en Hospital de Getafe

La mediana de **edad al inicio de los síntomas 2,5 años** (rango 6 meses-5 años), y la referente a la primera consulta, de 5,5 años (rango 13 meses-7 años)

Desde el año 2007 hasta enero 2014 seguimiento prospectivo de niños diagnosticados de síndrome PFAPA, basado en criterios clínicos de fiebre recurrente con periodicidad regular objetivada durante un mínimo de seguimiento en consulta de 6 meses y descartando otras patologías.

N	31 pacientes		
Edad media	7,5 años	Mediana edad	6,8 años
Sexo	67 % varones	Nacionalidad	100% españoles

Media de episodios febriles/año 11,6
Media de episodios compatibles con PFAPA/año 10,6
Media de días que perdieron colegio/año 22,18 (mediana 10 días)
Media de veces corticoides/año 11,25 (1 mg/kg/día). La mayoría en dosis única

Amigdalectomía 1 paciente

García de Diego I, VI Congreso SEIP, Santiago, 2014, abst P-15

SÍNDROME PFAPA: ¿Existe un componente familiar?

No documentada alteración genética, pero evidencia indirecta de que podría existir

N: 31 casos. No consanguinidad entre padres

-67,5% antecedente de amigdalectomía en uno de los padres

-61% de los padres con FAA de repetición en la infancia

-2 hermanos dx de Sdme de PFAPA.

Antón P. Eur J Pediatr 2011; 170:1563-8

-16,1% (5) AF de patología autoinmune en la familia

Estudio caso-control con niños sanos pareados por edad, sexo y nivel socio-económico, con encuesta para evaluar H^a de episodios febriles recurrente y amigdalectomía en progenitores:

Tendencia a mayor amigdalectomía en familiares de niños con PFAPA



SÍNDROME PFAPA

Es una enfermedad eminentemente pediátrica, aunque se describen con frecuencia creciente casos en adulto

- Diagnóstico clínico (de exclusión). **LO QUE NO SE SOSPECHA..NO SE DIAGNOSTICA.**
- Fiebre: condición necesaria. Periodicidad de episodios febriles: 3-6 semanas.(1/mes)
- Tratamiento de elección: una o dos dosis de **prednisona oral a 1mg/kg**.(respuesta apoya el diagnóstico).
- Antibióticos y AINES son ineficaces.



Tratamiento S. PFAPA

- El diagnóstico del síndrome PFAPA es clínico. No hay hallazgos característicos en las pruebas complementarias.
- Exclusión de causas infecciosas: FA por SGA
- No suele ser necesario hacer analítica
- El diagnóstico y tratamiento del síndrome PFAPA, en la mayoría de las ocasiones, corresponde al pediatra de Atención Primaria.
- Dosis única de corticoides. Elección. Prueba terapéutica y Diagnóstica (afebril en 4-6 h)
- Amigdalectomía existe desaparición de la sintomatología en 65% de los casos en estudios controlados. Posible recurrencia posterior, incluso adulto
- Cirugía: Riesgo-beneficio. Habitualmente se cura solo, espaciándose cada vez más los intervalos libres de síntomas.

Tratamiento farmacológico S. PFAPA

Treatment of the episodes

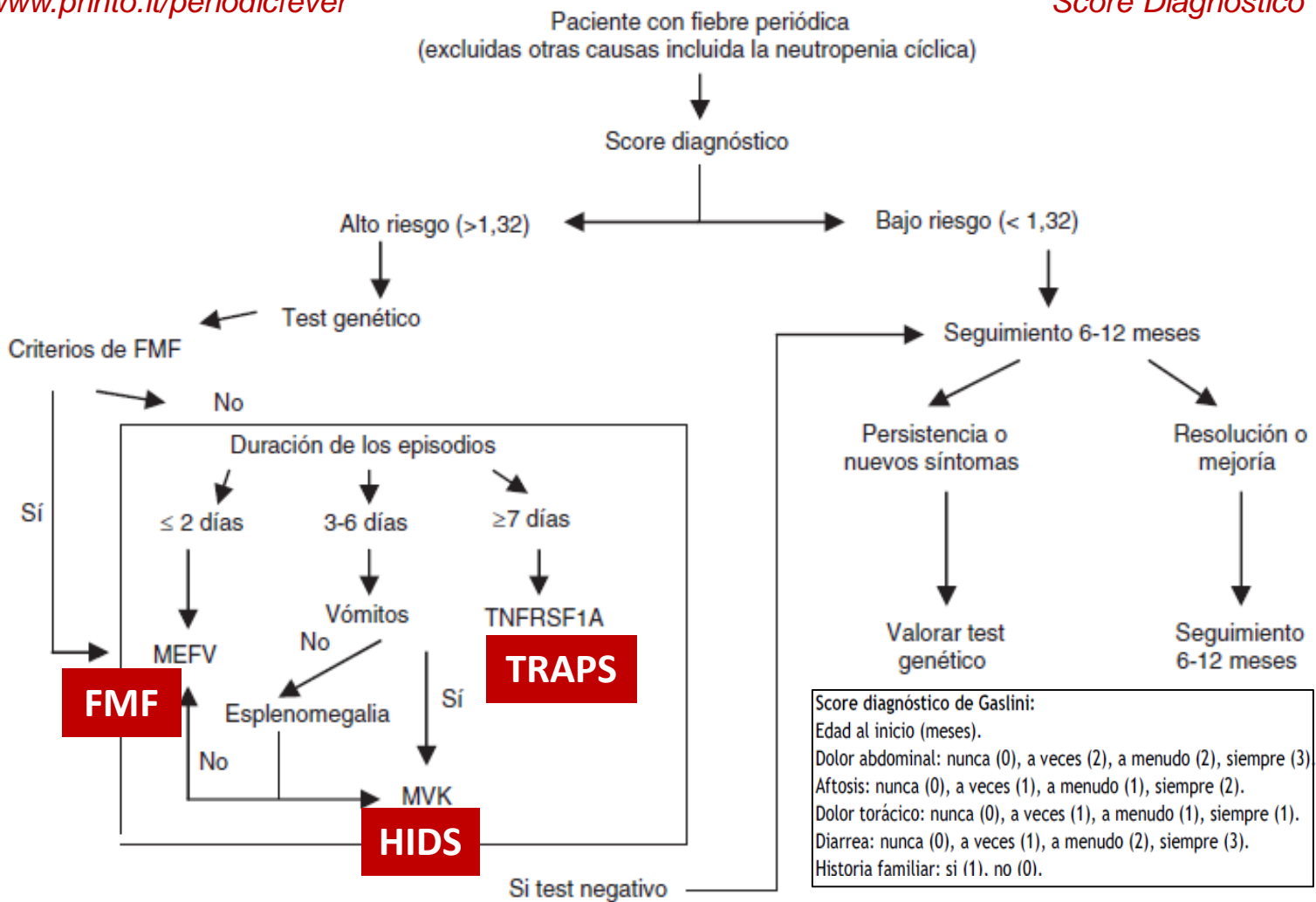
	Dose	Remarks
Prednisone	0.5–2 mg/Kg, orally the first day of fever	Possible to repeat on day 2 if fever persists
Betametasona	0.2 mg/Kg, orally the first day of fever	Possible to repeat on day 2 if fever persists

Prophylactic Treatment

	Dose	Remarks
Colchicine	0.5–1 mg/daily, orally	Gastro-intestinal side effects
Cimetidine	20–40/mg/Kg/daily, orally	Poor efficacy
Anakinra	1 mg/Kg, sc the first and second day of fever	Cost-effectiveness

ANTE SOSPECHA DE S. de PFAPA

- **Pruebas complementarias: Solo** si cuadro “**atípico**”, dudas sobre el diagnóstico, no respuesta a corticoides... estudio básico de inmunodeficiencias. (hemograma, Igs, respuesta a antígenos proteicos y polisacáridos, subpoblaciones linfocitarias, complemento). **SIGNO ALARMA IDP**
- **Diagnóstico diferencial** con otros síndromes de fiebre periódica: Síndrome de HiperIgD, FMF, TRAPS.
SIGNO ALARMA S. Autoinflamatorio monogénico



Age at onset (months):

Score Diagnóstico de Gaslini

Abdominal pain: Never, Sometimes, Often, Always

Aphthosis: Never, Sometimes, Often, Always

Thoracic pain: Never, Sometimes, Often, Always

Diarrhea: Never, Sometimes, Often, Always

Family history: Yes, No

Score diagnóstico de Gaslini:

Edad al inicio (meses).

Dolor abdominal: nunca (0), a veces (2), a menudo (2), siempre (3).

Aftosis: nunca (0), a veces (1), a menudo (1), siempre (2).

Dolor torácico: nunca (0), a veces (1), a menudo (1), siempre (1).

Diarrea: nunca (0), a veces (1), a menudo (2), siempre (3).

Historia familiar: si (1). no (0).

<https://www.printo.it/periodicfever>

Fiebre recurrente,
clínica compatible, no
neutropenia cíclica,
desarrollo normal,
asintomático entre
episodios

Sospecha de
síndrome
PFAPA

Seguir 6 meses más para confirmar dx

Dosis
única de
GC, Ver
respuesta

Valorar analítica en
momento agudo.

Si
dudas
dx

Prednisona oral a 1mg/kg.
1-2 dosis. Puede repetirse

Cribado de
inmunodeficiencias DD
fiebres periódicas

Dx DIFERENCIAL de S. Fiebre recurrente

	PFAPA	Neutropenia cíclica	FMF	Hiper Ig D
Edad inicio	2-5 años	<1 año	0-20 años	<1 año
Duración	3-6 días	3 días	1-3 días	3-7 días
Laboratorio en las crisis o persistente.	Leucocitosis. Elevación RFA.	Neutropenia <200	Leucocitosis. Elevación RFA. Elevación SAA1	Elevación Reactante FA IgD>100U/ml I Ácido mevalónico en orina
Tratamiento	Corticoides	G-CSF	Colchicina	Anti IL-1

Síndromes hereditarios de fiebre periódica: D. Diferencial

	<u>FMF</u>	<u>HIDS</u>	<u>TRAPS</u>
Patrón herencia	A Recesiva	A Recesiva	A dominante
Gen	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSA1A</i>
Locus	16p13	12q24	12p13
Inicio	<10 años	<1 año	3-20 años
Duración	1-3 días	3-7 días	>5 días
Fiebre Si			
Dolor abdominal	Peritonitis estéril	Frecuente	Frecuente
Articular Artralgias/oligoartritis	Ocasionales		
Muscular Mialgias		leves, comunes	graves y frecuentes
Cutánea	Erisipela-like	Rash	Rash centrífugo y dolor
Otras serositis	Frecuente	No	Pleuritis ocasional
Ocular	No	No	Edema periorbitario conjuntivitis
Adenopatías	Raro	Muy frecuentes	Ocasionales
Amiloidosis	2-25%	excepcional	2-25%
Otros	Respuesta a colchicina	IgD >100 UI/ml	
Tratamiento	Colchicina	No o Anti IL-1	Anti-TNF, Anti IL-1

FMF

Lesiones Erisipela-like



Caso Clínico 1: Niño de 3 años con Fiebre recurrente

Motivo consulta: Niño 3 años, consulta por fiebre de 3 días evolución, cefalea y odinofagia

A. Personales

Embarazo y Parto sin incidencias. PRN: 3200 gr. L. Materna 6 meses. Inmunizaciones en regla según calendario vacunal de C.A. Madrid. Va a guardería desde los 6 meses

En la anamnesis destaca historia de fiebre recurrente desde los 18 meses. Los episodios febriles ocurren cada 3-4 semanas y duran 5-6 días, con periodicidad regular, incluyendo periodo estival. Se suelen acompañar de afectación del estado general, y en los últimos episodios destaca cefalea orbito-frontal difusa y odinofagia. No sintomatología catarral. Aftas orales frecuentes en episodios previos.

En algunos episodios anteriores ha recibido antibióticos (con y sin Frotis faríngeo) sin respuesta.

A. Familiares: Padres sanos no consanguíneos. No otros hijos. El padre refiere que fue amigdalectomizado a la edad de 4 años por "faringitis de repetición"

Caso Clínico 1

Exploración física: Peso 15.5 kg; Talla: 98 cm.

BEG. Coloración normal de piel y mucosas. Bien nutrido e hidratado. No exantemas
Se aprecian adenopatías laterocervicales y submandibulares de 1x1 cm.

ACP: Normal. Abdomen: Sin hallazgos. Neurológico: normal. Locomotor: Normal.

ORL: Faringe hiperémica con exudado blanquecino bilateral. No aftas en mucosa bucal



Caso Clínico 1

Exploración física: Peso 15.5 kg; Talla: 98 cm.

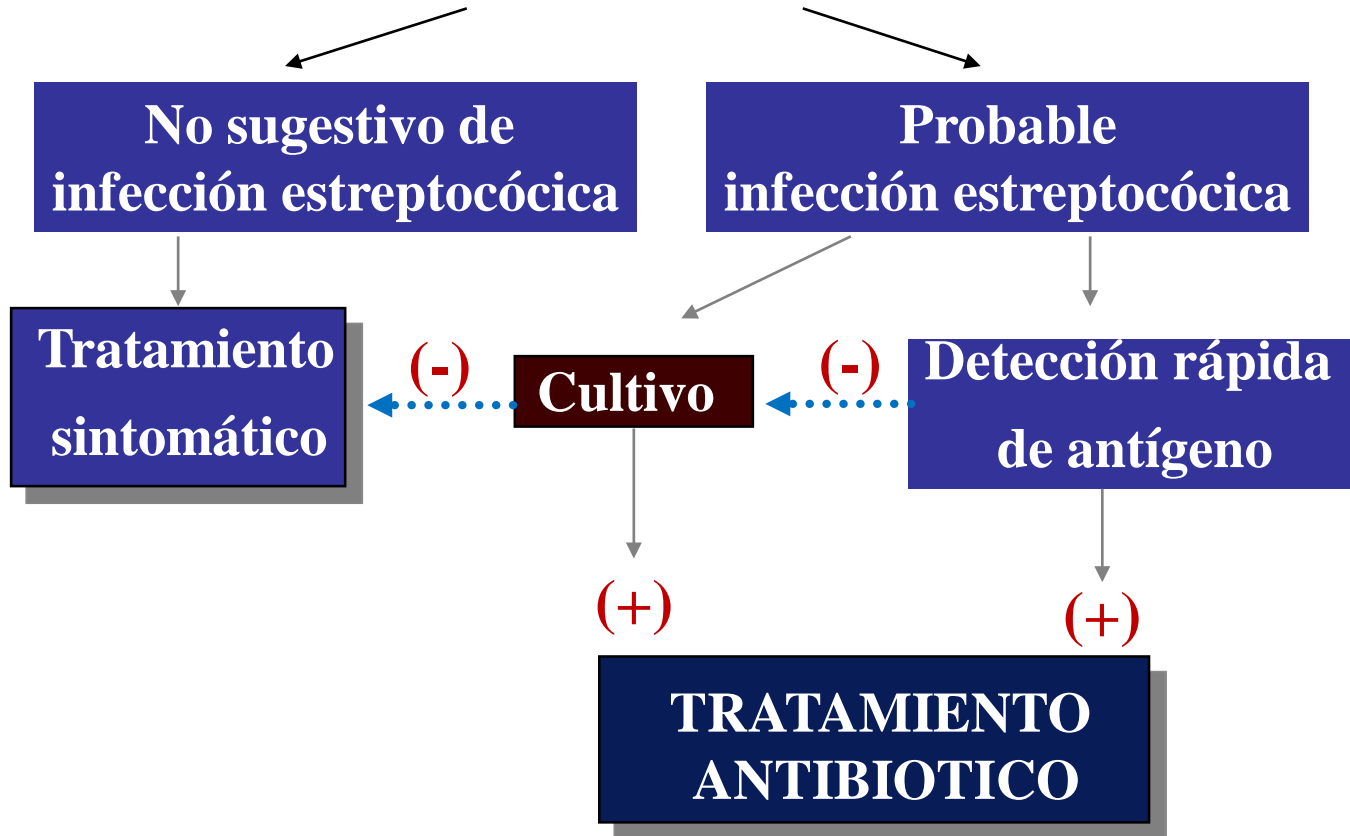
BEG. Coloración normal de piel y mucosas. Bien nutrido e hidratado. No exantemas
Se aprecian adenopatías laterocervicales y submandibulares de 1x1 cm.

ACP: Normal. Abdomen: Sin hallazgos. Neurológico: normal. Locomotor: Normal.

ORL: Faringe hiperémica con exudado blanquecino bilateral. No aftas en mucosa bucal

- **¿Qué pruebas complementarias realizaría en Urgencias?**
- **¿Qué resaltaría en la anamnesis y qué más preguntaría?**
- **¿Qué más información solicitaría en la historia clínica?**
- **Realice el diagnóstico diferencial**
- **¿Indicaría otras pruebas complementarias en Urgencias o consulta?**

Algoritmo de manejo Faringoamigdalitis aguda



¿Qué pruebas complementarias realizaría en Urgencias?

- Se recoge test rápido y exudado faríngeo que son negativos para estreptococo β -hemolítico.

No serían necesarias otras pruebas, pero...

- En uno de los episodios se decide extraer analítica que muestra 18.500 leucocitos/ μ l (75% de neutrófilos) y proteína C reactiva (PCR) de 46 mg/l.

Caso Clínico 1

- **¿Qué resaltaría en la anamnesis y qué más preguntaría?**
- Episodios febriles con periodicidad regular (3-4 semanas y duran 5-6 días), incluyendo periodo estival.
- Inicio a 18 meses.
- Otros signos y síntomas: Aftas orales, cefalea orbito-frontal difusa y odinofagia, adenopatías submandibulares
- **¿Qué más información solicitaría en la historia clínica?**

Caso Clínico 1

- **¿Qué resaltaría en la anamnesis y qué más preguntaría?**

-Episodios febriles con periodicidad regular (3-4 semanas y duran 5-6 días), incluyendo periodo estival.

-Inicio a 18 meses.

-Otros signos y síntomas: Aftas orales, cefalea orbito-frontal difusa y odinofagia, adenopatías submandibulares

- **¿Qué más información solicitaría en la historia clínica?**

Investigación sobre otros signos, síntomas: diarrea, dolor abdominal, exantemas, hepatoesplenomegalia....

Caso Clínico 1

- **Realice el diagnóstico diferencial**

- * Infecciones ORL de repetición

- * Síndrome PFAPA (Enf. Autoinflamatoria poligénica)

- * Enf. Autoinflamatorias monogénicas

- Fiebre Mediterránea Familiar

- Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF (TRAPS)

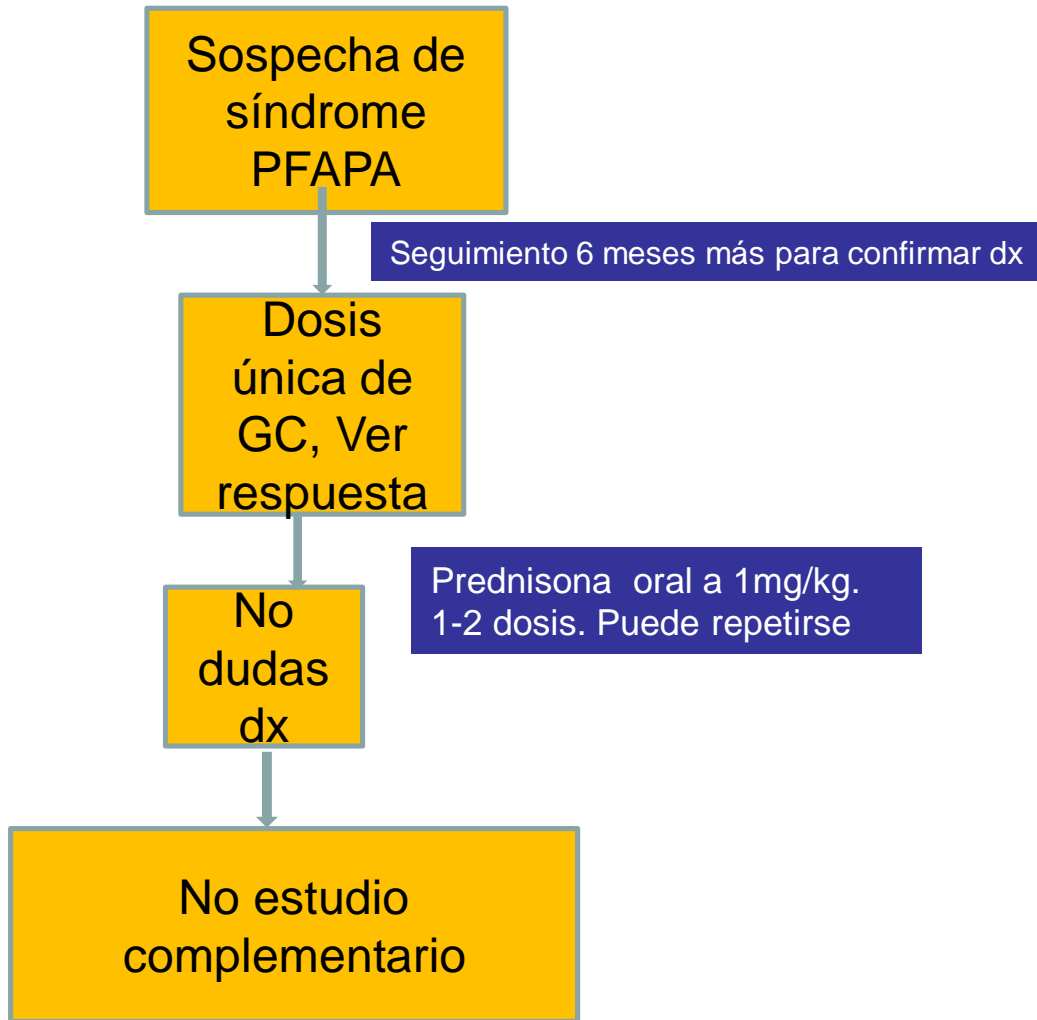
- Síndrome de HiperIgD (Déficit de Mevalonatokinasa)

- **¿Indicaría otras pruebas complementarias en Urgencias o consulta?:**

Caso Clínico 1

- **Realice el diagnóstico diferencial**
 - * **Infecciones ORL de repetición**
 - * **Síndrome PFAPA (Enf. Autoinflamatoria poligénica)**
 - * **Enf. Autoinflamatorias monogénicas**
 - Fiebre Mediterránea Familiar
 - Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF (TRAPS)
 - Síndrome de HiperIgD (Déficit de Mevalonatokinasa)
- **¿Indicaría otras pruebas complementarias en Urgencias o consulta?: No**
 - **Prueba terapéutica con 1 dosis de esteroides**

Caso Clínico 1



Caso Clínico 2

- Varón de 11 años sin antecedentes de interés
- Desde la edad de 6 años presenta episodios de fiebre hasta 39.5°C que recurren con intervalos regulares cada 3 semanas. La fiebre se acompaña de escalofríos, vómitos ocasionales, cefalea y odinofagia con adenopatías submandibulares bilaterales de pequeño tamaño. No refiere artritis ni úlceras bucales o exudado faríngeo. No otra sintomatología
- Se han administrado antibióticos en varias ocasiones sin mejoría.
- Los episodios han sido difíciles de controlar con antipiréticos pero finalmente ceden a los 3-4 días.
- Curva de peso y talla normales para su edad. No procesos intercurrentes reseñables entre episodios. Examen físico entre episodios normal.

A. Familiares: Madre 35 años y abuela materna con historia de faringitis frecuentes en infancia. Madre amigdalectomizada a 7 años. No consanguinidad

Caso Clínico 2 (cont):

- En los episodios habitualmente se realiza FF que resulta negativo
- Varios meses después del inicio de los episodios se administra una dosis de esteroides (6-metil-prednisolona) a 1 mg/ kg, cediendo la fiebre en primeras 12h.
- Desde ese momento y tras recogida habitual de FF se repite la dosis de esteroides en primeras 24 h del inicio de la sintomatología con respuesta favorable
- No otra sintomatología acompañante. Curva pondero-estatural normal.

Caso Clínico 2 (cont):

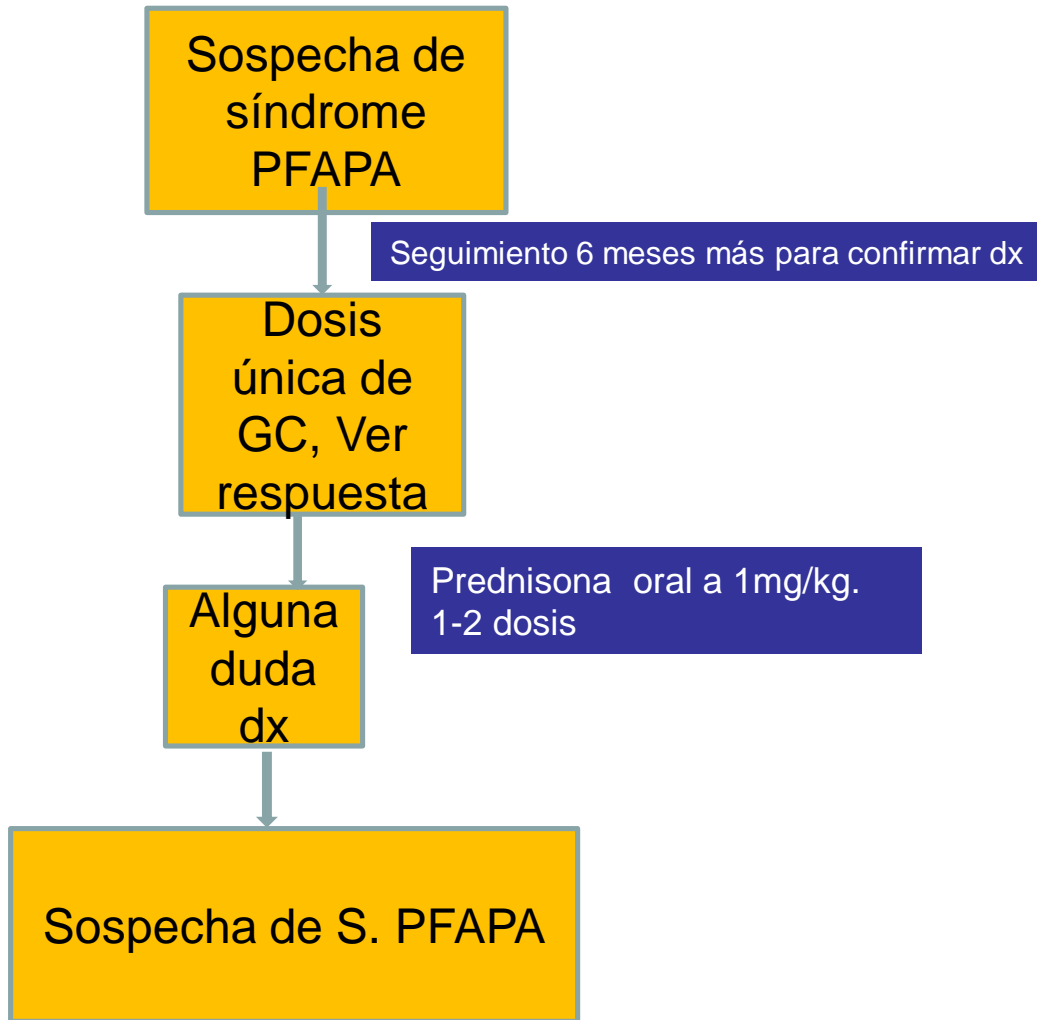
- **¿Qué resaltaría en la anamnesis y qué más preguntaría?**
- Episodios febriles con periodicidad regular (3 semanas y duran 3-4 días), incluyendo periodo estival.
- Otros signos y síntomas: vómitos, cefalea y odinofagia, adenopatías submandibulares. No otros síntomas
- Inicio a 6 años. Persistencia a los 11 años.

- **¿Indicaría otras pruebas complementarias en Urgencias o consulta?**

Caso Clínico 2 (cont):

	Patient 1
Age at onset	6 years
Current age	11 years
Length of fever episode	3–4 days
Periodicity of episodes	Every 3 weeks
Fever (maximum)	39.5°C
Pharyngitis	+
Cervical adenitis	+
Aphthous stomatitis	–
Arthralgias/myalgias	–
Headache	+
Vomiting	+
Abdominal discomfort	–
Leucocyte count	7,700 cells/mcl
Hemoglobin	14.3 g/dl
C-reactive protein	42.1 mg/L
Immunoglobulins	
IgG	990 mg/dl
IgA	173 mg/dl
IgM	71.8 mg/dl
Thorax culture for <i>S. pyogenes</i>	Negative

Caso Clínico 2



Caso Clínico 3

- Varón de 4 años sin antecedentes de interés
- Desde la edad de 6 meses presenta episodios de fiebre de grado variable que recurren con intervalos inicialmente irregulares, pero desde los 3 años y medio, lo hacen de forma regular cada 2-3 semanas. La fiebre se acompaña habitualmente de cefalea y odinofagia con adenopatías submandibulares bilaterales de pequeño tamaño. Ocasionales artralgias y mialgias, así como aftas orales. No otra sintomatología
- Curva de peso y talla normales para su edad. No procesos intercurrentes reseñables entre los episodios. Examen físico entre los episodios normal.

A. Familiares: Madre 39 años y abuela maternal con historia de faringitis frecuentes en la infancia. Madre amigdalectomizada a la edad de 7 años. No consanguinidad. Hermano de 11 años diagnosticado de síndrome de PFAPA

Caso Clínico 3 (cont):

Caso Clínico 3

Age at onset

Current age

Length of fever episode

Periodicity of episodes

Fever (maximum)

Pharyngitis

Cervical adenitis

Aphthous stomatitis

Arthralgias/myalgias

Headache

Vomiting

Abdominal discomfort

Leucocyte count

Hemoglobin

C-reactive protein

Immunoglobulins

IgG

IgA

IgM

Thorax culture for *S. pyogenes*



6 months

4 years

2–3 days

Every 2–3 weeks

40.5°C

+

+

+

+

+

–

–

15,000 cells/mcl

10.9 g/dl

48.8 mg/L

846 mg/dl

112 mg/dl

79.6 mg/dl

Negative

Caso Clínico 3 (cont):

- **¿Qué resaltaría en la anamnesis y qué más preguntaría?**

Historia Familiar

Comienzo a los 6 meses?

- **¿Indicaría otras pruebas complementarias en Urgencias o consulta?**

Caso Clínico 3 (cont):

- **¿Qué resaltaría en la anamnesis y qué más preguntaría?**

Historia Familiar

Comienzo a los 6 meses?

- **¿Indicaría otras pruebas complementarias en Urgencias o consulta?**

FF repetidos en episodios negativos

Respuesta a esteroides: defersvescencia en < 12 h

Caso Clínico 3 (cont):

¿Cuál de las siguientes Pruebas complementarias solicitaría?

- Acceso a página de Fiebre recurrente: score Gaslini
- Cuantificación de IgD
- Determinación de Mevalonato-kinasa en orina
- Estudio genético dirigido
- Prueba terapéutica con colchicina

Caso Clínico 3 (cont):

¿Cuál de las siguientes Pruebas complementarias solicitaría?

- **Cuantificación de IgD: 11.5 mg/dl (Normal)**

- **Estudio genético dirigido en ambos hermanos**

Gen MEFV (exón 10) para FMF: Negativo

Gen de *TNFRSF1A* (exon 2,3,4,7 e intron 8) que codifica para TRAPS: Negativo

Mutación más común de MKD (mutación (V3771): Negativa.

Cases	Caso Clínico 2	Caso Clínico 3
Age at onset	6 years	6 months
Current age	11 years	4 years
Length of fever episode	3–4 days	2–3 days
Periodicity of episodes	Every 3 weeks	Every 2–3 weeks
Fever (maximum)	39.5°C	40.5°C
Pharyngitis	+	+
Cervical adenitis	+	+
Aphthous stomatitis	–	+
Arthralgias/myalgias	–	+
Headache	+	+
Vomiting	+	–
Abdominal discomfort	–	–
Leucocyte count	7,700 cells/mcl	15,000 cells/mcl
Hemoglobin	14.3 g/dl	10.9 g/dl
C-reactive protein	42.1 mg/L	48.8 mg/L
Immunoglobulins		
IgG	990 mg/dl	846 mg/dl
IgA	173 mg/dl	112 mg/dl
IgM	71.8 mg/dl	79.6 mg/dl
Thorax culture for <i>S. pyogenes</i>	Negative	Negative
Serologies for <i>Toxoplasma</i> , Epstein-Barr virus, and cytomegalovirus	Negative	Negative
Immunoglobulin D quantification	0.00 mg/dl	11.5 mg/dl
<i>FMF</i> , <i>TNFR1</i> , and <i>MVK</i> mutations	Negative	Negative
Corticosteroids treatment	0.5 mg/kg at 1–2 doses	1 mg/kg at 1–2 doses
Present evaluation	Good response to steroids Shorter febrile episodes. They initially occurred more frequently but spaced during the years	Good response to steroids Shorter febrile episodes. They occur more frequently

ORIGINAL PAPER

PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background?

**Pilar Antón-Martín • Roberto Ortiz Movilla • Sara Guillén Martín • Luis M. Allende •
M. Teresa Cuesta Rubio • M. Fernanda López González • José Tomás Ramos Amador**

Caso Clínico 4: Fiebre recurrente de inicio precoz

Niño de 15 meses que acude a consultas para valoración por diarrea de 5 meses de evolución y estancamiento ponderal. Antecedentes familiares y personales sin interés. Nacido en Brasil (Sao Paulo). Residen en España desde los 2 meses. Desde entonces ha viajado en 3 ocasiones a Brasil, zona urbana.

Exploración física: Peso en p3. Resto normal, salvo esplenomegalia de 3-4 cm.

Analítica en la que destaca Hb 9.9 g/dl. Resto normal. Perfil hepático, renal e iones normales. Serologías para CMV, TXP , VEB y VIH (-). Virus hepatotropos: (-). Inmunoglobulinas: IgG e IgA elevadas para su edad en analíticas seriadas. IgM normal. Parásitos en heces y coprocultivo: negativos. Ac anticelíaca (-).

Imagen: ecografía abdominal donde se confirma esplenomegalia, con bazo de características homogéneas.

Caso Clínico 4: (cont)

- **En una de las visitas a consultas, la madre refiere desde los 7-8 meses episodios de fiebre recurrente $>39.5^{\circ}\text{C}$, de 4-5 días de duración. En algunos de ellos presenta síntomas catarrales, diarrea o fiebre sin foco. No exantemas. Entre los episodios el niño presenta buen estado general.**
- **Analítica: durante los episodios febriles se aprecia leucocitosis y elevación de reactantes de fase aguda. Dado el antecedente de viajes a Brasil, se descarta patología tropical. Test del sudor: negativo. Mantoux: induración 0 mm. Cultivos de orina, heces y hemocultivo: estériles. Ante persistencia de fiebre recurrente se realiza M.ósea: reactiva, sin datos de hemofagocitosis. No metástasis ni leishmania. Se realizó estudio de poblaciones linfocitarias en sangre periférica: normales. Seguido en consultas externas.**

Caso Clínico 4:

¿Cuál de las siguientes entidades le parece más probable en este paciente?

- A - Fiebre Mediterránea familiar (FMF)**
- B- Síndrome de HiperIgD (HIDS/MKD))**
- C- Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF (TRAPS)**
- D- Síndrome PFAPA**
- E- Puede ser cualquiera de ellos**

Caso Clínico 4 (cont):

¿Cuál de las siguientes Pruebas complementarias solicitaría?

- A – Acceso a página de Fiebre recurrente: score Gaslini**
- B- Estudio genético dirigido**
- C- Determinación de mevalonato-quinasa en sangre y orina**
- D- Seguimiento evolutivo pues lo más probable es Síndrome PFAPA**
- E- Prueba terapéutica con colchicina**



Caso Clínico 4 (cont):

Score Gaslini

Age at onset (months):

Abdominal pain: Never (0) Sometimes or Often (2) Always (3)

Aphthosis: Never (0) Sometimes or Often (-1) Always (-2)

Thoracic pain: Never (0) Sometimes (1) Often (2) Always (3)

Diarrhea: Never (0) Sometimes (1) Often (2) Always (3)

Family history: Yes (1) No (1)

Diagnostic score $-(0.067 \times \text{age}) + (1.494 \times \text{abdominal pain}) - (1.504 \times \text{aphthosis})$
 $+ (1.958 \times \text{thoracic pain}) + (0.901 \times \text{diarrhea}) + (1.503 \times \text{family history})$

Score de Bajo Riesgo o Alto Riesgo => estudio genético



Caso Clínico 4 (cont):

Score Gaslini

Age at onset (months): 7

Abdominal pain: Never Sometimes Often Always

Aphthosis: Never Sometimes Often Always

Thoracic pain: Never Sometimes Often Always

Diarrhea: Never Sometimes Often Always

Family history: Yes No

Score de Alto Riesgo (>1.32): => estudio genético

Caso Clínico 4 (cont):

Score Gaslini

Age at onset (months): 7

Abdominal pain: Never Sometimes Often Always

Aphthosis: Never Sometimes Often Always

Thoracic pain: Never Sometimes Often Always

Diarrhea: Never Sometimes Often Always

Family history: Yes No

PERIODIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES: Score: 3,42

Probability to be positive (%): 59,3

Predicted GROUP: High risk

Caso Clínico 4: (cont)

Ante sospecha de fiebre recurrente periódica se realizó prueba terapéutica con corticoesteroides orales, ineficaz. Dadas las características de los episodios, la persistencia de elevación de IgA en analíticas seriadas y la nula respuesta a corticoides se solicitan niveles de IgD: > 14 mg/dl (100 U/ml).

Ante la alta sospecha de síndrome de hiperIgD se solicitó estudio genético para detección de mutaciones en mevalonato kinasa.

Se detecta mutación I268T y R277H.

Valores de ácido mevalónico orina elevados (> episodio febril)

Caso Clínico 4 (cont):

Exantema en uno de los episodios febriles

Diagnóstico de Síndrome de hiperIgD (HIDS /MKD)



Síndrome hiperIgD (HIDS /MKD)

En resumen, el síndrome hiperIgD (HIDS), aunque infrecuente, debe sospecharse en niños con fiebre recurrente de inicio en el primer año, sobre todo si coexiste con otros hallazgos exantema, hepatoesplenomegalia,



Caso Clínico 5:

Niña de 11 años, que consulta por recurrencia de episodios febriles, similares a los ocurridos en los primeros años.

A.Familiares: Madre, sana. Episodios de faringoamigdalitis en infancia, hasta pubertad.

A.Personales: Sin interés. Embarazo y Parto normales. PRN 3,200 kg.

Poco antes de cumplir el mes de vida, comenzó con episodios repetidos de fiebre elevada asociada a clínica de FA exudativa, dolor abdominal, diarrea leve y otalgia.

Nunca artritis ni exantemas. Duración de fiebre entre 3y 6 días, sin periodicidad clara, con recurrencias entre 15 días y 3 meses, como máximo.

Entre episodios asintomática con desarrollo ponderoestatural normal

E. Previas: Varicela a 6 meses, otitis serosa que precisó drenajes a 3 años

Ingreso por GEA por *Campylobacter* 4 años.

En los primeros años de su vida recibió varios ciclos de tratamiento antibiótico, por los cuadros de fiebre elevada (a veces $>40^{\circ}\text{C}$) sin respuesta. FF repetidos (-)

En analíticas (en periodos febriles): leucocitosis y elevación PCR (>80 mg/dl).

Recomendación a familia de tratamiento sintomático y esperaran la resolución de la FA.

Los padres aprendieron a manejar episodios febriles y dejaron de consultar por ello.

Caso Clínico 5: (cont)

A los 11 años, consultan de nuevo por recurrencia de episodios febriles, con preocupación por "anginas".

Su pediatra entonces se plantea la posibilidad de que se trate de un síndrome PFAPA y pauta corticoides orales con respuesta espectacular de la fiebre tras una única dosis

Caso Clínico 5: (cont)

A los 11 años, consultan de nuevo por recurrencia de episodios febriles, con preocupación por "anginas".

Su pediatra entonces se plantea la posibilidad de que se trate de un síndrome PFAPA y pauta corticoides orales con respuesta espectacular de la fiebre tras una única dosis

¿Qué criterios harían sospechar que podría ser E. autoinflamatoria monogénica?

- A- Episodios de dolor abdominal
- B- Edad precoz de comienzo
- C- Historia familiar
- D- Intervalos irregulares de los episodios
- E- Todas ellas

Caso Clínico 5: (cont)

A los 11 años, consultan de nuevo por recurrencia de episodios febriles, con preocupación por "anginas".

Su pediatra entonces se plantea la posibilidad de que se trate de un síndrome PFAPA y pauta corticoides orales con respuesta espectacular de la fiebre tras una única dosis

¿Qué criterios harían sospechar que podría ser E. autoinflamatoria monogénica?

- A- Episodios de dolor abdominal
- B- Edad precoz de comienzo
- C- Historia familiar
- D- Intervalos irregulares de los episodios
- E- Todas ellas**

Caso Clínico 5: (cont)

¿Cuál de las siguientes entidades le parece más probable en esta paciente?

A - Fiebre Mediterránea familiar (FMF)

B- Síndrome de HiperIgD (HIDS/MKD))

C- Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF (TRAPS)

D- Síndrome PFAPA

E- Puede ser cualquiera de ellos

Caso Clínico 5: (cont)

¿Cuál de las siguientes Pruebas complementarias solicitaría?

- A – Acceso a página de Fiebre recurrente: score Gaslini**
- B- Estudio genético dirigido**
- C- Determinación de mevalonato-quinasa en sangre y orina**
- D- Seguimiento evolutivo pues lo más probable es Síndrome PFAPA**
- E- Prueba terapéutica con colchicina**

Caso Clínico 5: (cont)

Score Gaslini

Age at onset (months): **1**

Abdominal pain: Never **Sometimes** Often Always

Aphthosis: **Never** Sometimes Often Always

Thoracic pain: **Never** Sometimes Often Always

Diarrhea: Never **Sometimes** Often Always

Family history: **Yes** No

Score de Alto Riesgo (>1.32) => estudio genético

Caso Clínico 5: (cont)

Score Gaslini

Age at onset (months): **1**

Abdominal pain: Never **Sometimes** Often Always

Aphthosis: **Never** Sometimes Often Always

Thoracic pain: **Never** Sometimes Often Always

Diarrhea: Never **Sometimes** Often Always

Family history: Yes **No**

PERIODIC AUTOINFLAMMATORY SYNDROMES:

Score: 3,82

Alta Probabilidad de positividad E. Al monogénica

Predicted GROUP: ALTO RIESGO

Caso Clínico 5: (cont)

Por score de Gaslini de "alto riesgo" (score 3,82), 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.

Resumen

- El espectro de enfermedades autoinflamatorias y su conocimiento ha aumentado en los últimos años
- Las enfermedades autoinflamatorias suponen un reto diagnóstico para el clínico → Centro Referencia
- Avances en el conocimiento de inflammasoma, y sus alteraciones genéticas y moleculares han supuesto una mejoría en diagnóstico y tratamiento
- El tipo de Enfermedad autoinflamatoria debe orientarse por la edad, duración y periodicidad de ataques y manifestaciones mucocutáneas

Bibliografía recomendada

- Antón-Martín P; Ortiz Movilla R; Guillén Martín S; Allende LM; Cuesta Rubio MT; López González MF; Ramos Amador JT. *PFAPA syndrome in siblings. Is there a genetic background?*. Eur J Pediatr. 2011; 170(12):1563-8
- Antón-Martín P; Ortiz Movilla R; Alvarez García A; Guillén Martín S; Ruiz Jiménez M; Ramos Amador JT. *PFAPA syndrome: Study of 10 cases*. Medicina Clínica (Barc). 2012; 138: 64-8
- Aróstegui JI. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Reumatol Clin. 2011;7:45-50
- 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; 62
- 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
- Pintado M, Carbajo A, París Ñ. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. Formación activa en pediatría en AP. 2015, vol. 8, nº 2.
- Ramos JT; Rodríguez Cerrato V; Bodas A; Carnicero MC; Rubio B; Jiménez F. *Fiebre periodica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a proposito de tres casos*. An Esp Pediatr. 2000; 52:59-61
- Rigante D. A systematic approach to autoinflammatory syndromes: a spelling booklet for the beginner. Expert Review of Clinical Immunology 2017; 13, 6, 571–597
- Wekell P, Karlsson A, Berg S Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. Acta Pædiatrica 2016, 105:1140–1151
- Hashkes Ph, Toker O. Autoinflammatory Syndromes. Pediatr Clin N Am 2012; 59; 447–470
- Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. J Pediatr. 1999;135:15

Muchas gracias
por vuestra
atención