

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Síndrome PFAPA: Serie de casos y revisión de la literatura.**

**AUTOR:** MARTÍN GARCÍA, LUCÍA.

**TUTOR:** GAVILÁN MARTÍN, CÉSAR.

**DEPARTAMENTO:** FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y QUÍMICA ORGÁNICA.

**CURSO ACADÉMICO:** 2022/2023.

**CONVOCATORIA DE JUNIO.**

# ÍNDICE

RESUMEN:.....	3
ABSTRACT:.....	4
INTRODUCCIÓN:.....	5
Etiología y fisiopatogenia:.....	5
Epidemiología y características clínicas de PFAPA: .....	6
Diagnóstico:.....	7
Diagnóstico diferencial:.....	8
Tratamiento: .....	8
JUSTIFICACIÓN: .....	10
OBJETIVOS:.....	10
PACIENTES Y MÉTODOS: .....	11
Aspectos éticos: .....	13
RESULTADOS: .....	14
DISCUSIÓN:.....	18
CONCLUSIONES:.....	24
BIBLIOGRAFÍA:.....	25
ANEXOS .....	29

## **RESUMEN:**

**Introducción:** El síndrome PFAPA es la enfermedad autoinflamatoria pediátrica más frecuente, siendo su etiopatogenia aún desconocida. Su diagnóstico es fundamentalmente clínico, puesto que no se cuenta con pruebas de laboratorio o genéticas que confirmen la enfermedad. Dado que puede ser fácilmente confundida con otras patologías, principalmente infecciones recurrentes, realizar un buen diagnóstico diferencial es de gran importancia. Actualmente, los tratamientos que mayor eficacia han demostrado tener son la corticoterapia durante los brotes, así como la colchicina, la cimetidina y la amigdalectomía como tratamientos profilácticos.

**Objetivos:** Describir las características epidemiológicas, clínicas y analíticas de una muestra de niños diagnosticados de PFAPA en un hospital comarcal, buscar diferencias entre niños y niñas y comparar los resultados con otras series de casos ya publicadas.

**Pacientes y métodos:** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Se incluyen pacientes menores de 15 años diagnosticados de PFAPA y valorados en la consulta de Infectología Pediátrica del Hospital Universitario de San Juan entre los años 2009 y 2022. Se obtuvieron los datos de los informes clínicos incluidos en las plataformas Orion Clinic y Abucasis, y se analizaron posteriormente los resultados mediante los programas Excel y SPSS. Además, se realizó una revisión de la literatura publicada sobre esta entidad.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 17 casos. Se observó un leve predominio femenino (58,82%, n=). Las medianas de edad de inicio de síntomas y diagnóstico fueron 30 y 54 meses, respectivamente, con una mediana de 11 meses de retraso diagnóstico. En 15 pacientes se había resuelto el cuadro en el momento del análisis, con una mediana de duración de los síntomas de 73 meses. En todos los casos la duración de los episodios fue de 3 a 6 días, siendo más frecuente una periodicidad de 2 a 3 semanas. No se encontraron diferencias entre sexos. Se hallaron leves incrementos en las medianas de leucocitos y PCR durante los brotes, así como de la proteína amiloide sérica A. En la mayoría de los casos se encontró la asociación de fiebre, adenopatías y faringoamigdalitis, siendo menos frecuente la aparición de aftas. Se realizó estudio genético en 6 pacientes, resultando negativo en todos ellos. De los 16 pacientes que recibieron corticoterapia, el 75% (n= refería remisión de los síntomas en menos de 24h. Fueron amigdalectomizados 3 pacientes, apareciendo nuevas crisis en 2 de ellos tras la intervención quirúrgica.

**Conclusiones:** Los pacientes de nuestro estudio tienen un comportamiento y evolución clínica similar a lo descrito previamente en la literatura, aunque la presencia de aftas fue poco frecuente, y 2 de los 3 amigdalectomizados relataron nuevas crisis. Podemos concluir que el PFAPA continúa siendo una enfermedad poco conocida, con gran retraso diagnóstico y un origen aún sin dilucidar. Se define por sus características clínicas, a falta de marcadores específicos que faciliten el diagnóstico, y por su rápida y espectacular respuesta a la corticoterapia oral. Son necesarios estudios más amplios y el desarrollo de redes multicéntricas a nivel nacional para la recopilación de datos con fines de investigación, así como la creación de protocolos de diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** enfermedad autoinflamatoria, fiebre periódica, PFAPA, niños, corticoides, amigdalectomía.

## **ABSTRACT:**

**Introduction:** PFAPA syndrome is the most common pediatric autoinflammatory disease, and its etiopathogenesis is still unknown. Diagnosis is primarily clinical since there are no laboratory or genetic tests that confirm the disease. Since it can easily be mistaken for other pathologies, mainly recurrent infections, making a good differential diagnosis is of great importance. Currently, the treatments that have shown the greatest efficacy are corticosteroid therapy during outbreaks, as well as colchicine, cimetidine, and tonsillectomy as prophylactic treatments.

**Objectives:** To describe the epidemiological, clinical, and analytical characteristics of a sample of children diagnosed with PFAPA in a regional hospital, to search for differences between boys and girls, and to compare the results with other published case series.

**Patients and methods:** This is a descriptive retrospective study. Patients under 15 years diagnosed with PFAPA and evaluated in the Pediatric Infectious Diseases consultation at the University Hospital of San Juan between 2009 and 2022 were included. Data were obtained from clinical reports included in the Orion Clinic and Abucasis platforms and were subsequently analyzed using Excel and SPSS programs. In addition, a review of the published literature on this entity was conducted.

**Results:** 17 cases were included in the study. A slight female predominance was observed (58.82%, n=). The median age of symptom onset and diagnosis was 30 and 54 months, respectively, with a median delay in diagnosis of 11 months. In 15 patients, the condition had resolved at the time of analysis, with a median symptom duration of 73 months. In all cases, the duration of episodes was 3 to 6 days, with a more frequent periodicity of 2 to 3 weeks. No differences were found between sexes. Mild increases in median leukocytes and CRP during outbreaks were found, as well as serum amyloid A protein. In most cases, the association of fever, adenopathy, and pharyngoamigdalitis was found, with the occurrence of aphthae being less frequent. Genetic testing was performed on 6 patients, with negative results in all of them. Of the 16 patients who received corticosteroid therapy, 75% (n= reported symptom remission in less than 24 hours. Three patients underwent tonsillectomy, and new crises appeared in 2 of them after the surgical intervention.

**Conclusions:** The patients in our study have a clinical behavior and evolution similar to that previously described in the literature, although the presence of aphthae was infrequent, and 2 of the 3 patients who underwent tonsillectomy reported new crises. We can conclude that PFAPA remains a little-known disease with a significant delay in diagnosis and an origin that is still unclear. It is defined by its clinical characteristics, in the absence of specific markers that facilitate diagnosis, and by its rapid and spectacular response to oral corticosteroid therapy. More extensive studies and the development of multicenter networks at the national level are necessary for data collection for research purposes, as well as the creation of diagnosis and treatment protocols.

**Keywords:** autoinflammatory disease, periodic fever, PFAPA, children, corticosteroids, tonsillectomy.

## **INTRODUCCIÓN:**

Descrito por primera vez en 1987 por Marshall (1), el síndrome PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenopathy) es una patología englobada en el grupo de las enfermedades autoinflamatorias. Debuta en edad pediátrica, siendo la causa más frecuente de fiebres recurrentes en niños menores de 5 años. Se caracteriza por la periodicidad de sus brotes, con signos y síntomas estereotipados, alternados con intervalos libres de síntomas. Aunque provoca un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, su evolución a medio plazo es generalmente favorable, siendo habitual su remisión al cabo de meses o años (2).

### **Etiología y fisiopatogenia:**

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas son causadas por una activación exagerada del sistema inmunitario innato. Esto provoca episodios de inflamación sistémica recurrentes con datos clínicos de inflamación aguda en ausencia de autoanticuerpos (a diferencia de las enfermedades autoinmunes) o células T específicas del antígeno.

En algunas de ellas, como la conocida Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), el TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral), la deficiencia de mevalonato quinasa (MKD, síndrome de hiper-IgD), o las criopirinopatías, tienen origen en la mutación de un solo gen, y lo que se ve alterado es principalmente el inflamasoma. En el PFAPA no se han logrado aislar mutaciones con alta penetrancia en un solo gen, por lo que su etiología sigue siendo incierta y se considera un trastorno de origen poligénico complejo o multifactorial (3).

### **Epidemiología y características clínicas de PFAPA:**

A pesar de que la verdadera prevalencia sigue siendo desconocida, un estudio escandinavo estimó una incidencia de 2,3/10.000 niños (4). La tasa real puede ser más alta, ya que se confunde fácilmente con infecciones recurrentes del tracto respiratorio alto u otras enfermedades autoinflamatorias.

Los episodios de fiebre, de hasta 39,5-40°C, suelen durar de 3 a 7 días y ocurren cada 2-8 semanas (5). Entre brotes, los pacientes están asintomáticos y no se ven afectados su crecimiento ni desarrollo. Los síntomas que acompañan a la fiebre en los brotes son, en orden de frecuencia: faringitis, estomatitis aftosa y linfadenitis cervical (6). Algunos pueden experimentar, a parte de los síntomas clásicos, dolor abdominal leve (el más frecuente), mialgias, cefalea, y náuseas, entre otros (3).

No hay estacionalidad definida, a diferencia de las infecciones del tracto respiratorio superior, que son más comunes durante el invierno (6).

Es una enfermedad autolimitada y con el tiempo (generalmente años) las fiebres pueden volverse menos regulares y los intervalos entre episodios se pueden alargar. Muchos pacientes experimentan una resolución espontánea de 3 a 6 años después del inicio, normalmente antes de la adolescencia (3).

## Diagnóstico:

El diagnóstico de PFAPA se suele basar en el reconocimiento de las características clínicas planteadas por Marshall y posteriormente modificadas por Thomas et al en 1999 (Tabla 1).

**TABLA 1:** Criterios diagnósticos clásicos para PFAPA, descritos por Thomas et al (1)

<b>Fiebre periódica regular, de comienzo habitual antes de los 5 años de edad</b>
<b>Síntomas y signos acompañantes, sin infección de la vía respiratoria superior, con al menos uno de los siguientes signos:</b>
<b>A) Estomatitis aftosa o aftas orales.</b>
<b>B) Adenitis cervical</b>
<b>C) Faringitis con o sin exudación</b>
<b>Exclusión de neutropenia cíclica.</b>
<b>Intervalo asintomático entre brotes.</b>
<b>Crecimiento y desarrollo normales.</b>

Gattorno et al en 2019 propusieron unos nuevos criterios clínicos que mostraron mayor especificidad y sensibilidad a la hora de describir el PFAPA (7), por lo que hemos usado estos criterios en nuestro estudio para la inclusión de los pacientes (Tabla 2).

**TABLA 2:** Criterios de clasificación clínicos EUROFEVER/PRINTO (Gattorno et al., 2019). Se deben cumplir al menos 7 de 8:

<b>PRESENCIA:</b>
-Faringoamigdalitis
-Duración de los episodios 3-6 días.
-Linfadenitis cervical.
-Periodicidad.
<b>AUSENCIA:</b>
-Diarrea
-Dolor de pecho
-Erupción cutánea o rash
-Artritis

### **Diagnóstico diferencial:**

Al presentarse en niños en edad escolar, el principal diagnóstico diferencial debe realizarse con infecciones de repetición, principalmente virales, que afectan al área ORL (cuadros catarrales, faringoamigdalitis agudas, otitis medias, etc.). Otras infecciones, menos frecuentes en nuestro medio, que pueden producir fiebres recurrentes son malaria, brucelosis o borreliosis. Nos ayudará en nuestro diagnóstico de PFAPA la falta de respuesta a antibióticos de los procesos febriles, la eficacia de los corticoides, la falta de contexto infeccioso entre miembros de la familia y los cultivos negativos de las muestras recogidas durante las crisis.

También se debe realizar el diagnóstico diferencial con las enfermedades autoinflamatorias monogénicas que cursan con fiebre recurrente, como la FMF. La exclusión de la neutropenia cíclica, enfermedad clínicamente parecida al PFAPA, es obligatoria para el diagnóstico en los criterios de Thomas(8), y se realiza mediante exámenes de laboratorio (se caracteriza por una disminución cíclica del recuento de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$ ), además de no responder al tratamiento con corticosteroides (3).

Otros diagnósticos a descartar: enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso infantil, artritis idiopática juvenil), enfermedades con patrón mixto autoinmune- autoinflamatorio (enfermedad de Behçet) y enfermedades tumorales (tumores hematológicos) (9).

### **Tratamiento:**

Pese al carácter autolimitado y benigno del PFAPA, el impacto que supone en la calidad de vida de los pacientes justifica tener que valorar la necesidad de tratamiento. El objetivo es controlar los ataques agudos y disminuir su frecuencia. Las principales opciones de tratamiento farmacológico incluyen AINEs, corticoides, colchicina y cimetidina.

Los AINE se usan para disminuir la fiebre al inicio del brote, pero no suelen ser capaces de acortar la duración de los episodios. Los corticosteroides son el pilar del tratamiento abortivo de los ataques febriles: el episodio suele desaparecer pocas horas después de una única toma, con una minoría de pacientes que requieren una 2ª dosis a las 8-12h después. Es esta rápida respuesta la que caracteriza al PFAPA y se considera de especial interés para su diagnóstico. Sin embargo, no previenen episodios posteriores y pueden acortar los intervalos entre brotes en algunos pacientes (10–12). La cimetidina (actualmente no comercializada en España) y la colchicina, de uso profiláctico, pueden disminuir la frecuencia y severidad de los episodios, pero la evidencia que apoya su eficacia es limitada (3).

Por otro lado, la amigdalectomía ha demostrado tener un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad, con una alta tasa de remisión de los síntomas tras la intervención (3). Algunos estudios la incluyen en la primera línea de tratamiento o como alternativa en aquellos pacientes refractarios a la corticoterapia (13).

### **JUSTIFICACIÓN:**

El niño con fiebre recurrente es un desafío diagnóstico para cualquier pediatra dada la amplitud del diagnóstico diferencial. Desde procesos virales repetidos de escasa gravedad hasta enfermedades que pueden ser crónicas o de peor pronóstico. Ante esta situación, siempre se deben tener en mente las enfermedades autoinflamatorias, patologías con una prevalencia subestimada que pueden pasar desapercibidas. El diagnóstico erróneo en estos niños puede implicar un uso inadecuado de antibióticos, pruebas complementarias innecesarias, ingresos hospitalarios y una gran angustia familiar. Por tanto, son necesarios estudios que informen sobre las características clínico-analíticas de estos pacientes, de tal forma que se puedan crear protocolos estandarizados de actuación.

### **OBJETIVOS:**

El objetivo principal de este trabajo es describir los rasgos epidemiológicos y clínicos de una pequeña muestra de pacientes con PFAPA diagnosticados en un hospital comarcal, analizar sus características analíticas durante los episodios febriles y valorar el papel de los corticoides y la amigdalectomía en aquellos casos en los que se haya usado, así como el empleo de otros tratamientos (colchicina, cimetidina y vitamina D).

Como objetivos secundarios se estudia si existen diferencias entre sexos en algunas de las variables recogidas y comparar nuestros resultados con los de otras series ya publicadas.

## **PACIENTES Y MÉTODOS:**

Estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo de niños con PFAPA.

Para la revisión bibliográfica de la enfermedad, se realizó una búsqueda de literatura médica publicada entre enero de 2013 y diciembre de 2022, utilizando PubMed y Scopus. En PubMed, no se usó MeSH database, dado que no existen los descriptores “PFAPA” ni “periodic fever”. La búsqueda se realizó utilizando la ecuación de búsqueda: (PFAPA OR (periodic fever AND pharyngitis)) AND (pediatric OR children) AND (treatment OR corticosteroids OR colchicine OR tonsillectomy OR genetics). Se aplicaron como filtros de búsqueda la disponibilidad en “Full text” y la fecha de publicación (2013-2022). En Scopus, se introdujeron como palabras clave “PFAPA”, “PFAPA syndrome” o “Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis and Cervical Adenitis”, fijando como filtros “child” y el mismo intervalo de fecha. Además, se realizó una búsqueda de estudios anteriores, extraídos de la bibliografía de otros artículos. Con una recopilación total de 56 artículos, finalmente se hizo uso de 23 para el desarrollo del trabajo.

Previa aceptación por el Comité de Ética (Anexo 1), se revisaron 46 historias clínicas durante los meses de noviembre y diciembre de 2022 de pacientes pediátricos pertenecientes al Hospital Universitario de San Juan de Alicante en las que aparecía el término “PFAPA” o “fiebre recurrente” en el sistema de registro médico hospitalario de la Comunidad Valenciana “Orion Clinic” entre los años 2009 y 2022.

Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes que cumplían los criterios diagnósticos clínicos Eurofever/PRINTO (8) para PFAPA (Tabla 2), menores de 15 años al momento del diagnóstico, que hubieran sido valorados al menos una vez en la consulta de Infectología Pediátrica del HUSJ y con un seguimiento superior a 18 meses.

En cuanto a los criterios de exclusión, fueron descartados los pacientes mayores de 15 años en el momento del diagnóstico, aquellos en los que existía sospecha o confirmación de padecer otra enfermedad autoinflamatoria, enfermedad oncológica o inmunodeficiencia específica, así como aquellos niños con etiología infecciosa confirmada microbiológicamente en la mayoría de crisis febriles y aquellos con un seguimiento exclusivo en Atención Primaria.

Una vez seleccionados los casos, se revisaron las entradas tanto en Orion Clinic (plataforma hospitalaria), como en Abucasis (ambulatoria). Para la recogida de datos se elaboró una base de datos en Excel en la que se recogieron los siguientes datos epidemiológicos y clínicos: sexo, etnia, antecedentes personales y familiares de trastornos autoinmunes- autoinflamatorios, edad al inicio de los síntomas, edad al diagnóstico, retraso diagnóstico, edad de resolución de los síntomas, duración de la enfermedad, duración y periodicidad de los episodios y la presencia de faringitis, adenopatías, aftas orales y/u otros síntomas atípicos asociados. Otras variables analizadas fueron la respuesta a la corticoterapia en menos de 24 horas, la periodicidad de los brotes tras el uso de corticoides, la amigdalectomía y la aparición de nuevos episodios tras ésta. Por último, se recogieron otros tratamientos recibidos para la enfermedad. Todas las variables mencionadas se codificaron numéricamente para su posterior estudio analítico. También se recogió la petición de estudio genético y el resultado.

También se introdujeron los siguientes datos analíticos recogidos en los procesos febriles: cifra de hemoglobina, plaquetas, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular, proteína amiloide sérica A (SAA), ALT, AST, albúmina y ferritina.

Se usó el programa Excel para el análisis estadístico de los datos, hallando así las medias, medianas, desviación estándar y extremos para las variables a estudio. Se realizó mediante el programa SPSS Statistics un análisis de comparación entre sexos de variables seleccionadas, mediante chi cuadrado para variables cualitativas y prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para las cuantitativas.

**Aspectos éticos:**

Se han manejado datos de forma retrospectiva, garantizando la confidencialidad y el anonimato de los pacientes, eliminando todos aquellos datos que pudieran ser utilizados para su filiación. No se han requerido nuevas visitas a la consulta o pruebas complementarias con motivo de esta investigación, por tanto, al ser un estudio en el que no media acto médico ni cambio en el tratamiento o en el seguimiento, no ha precisado la creación de consentimiento informado. Este estudio no implica ningún riesgo físico, social o legal para los participantes y, si bien no ofrece ningún beneficio directo para los pacientes que participen en él, sí que podría suponer un beneficio para otros pacientes en el futuro, ya que ayudará a mejorar la atención de los pacientes con síndrome de PFAPA.

## **RESULTADOS:**

Se incluyeron en el estudio un total de 17 pacientes diagnosticados de síndrome PFAPA, nacidos entre 2002 y 2018, de los cuales 10 fueron de sexo femenino (58,82%) y 7 de sexo masculino (41,18%). Un 88,23% de los pacientes eran caucásicos, un paciente procedía de latinoamérica y uno era de etnia gitana. En un 1 caso se objetivó un antecedente personal de enfermedad de origen inmune (dermatitis atópica) y en 2 casos se recogieron datos de antecedentes familiares de trastornos autoinflamatorios/autoinmunes (un hermano afectado de PFAPA en un caso y padre con alopecia autoinmune en otro).

La mediana de inicio de los síntomas fue de 30 meses (extremos 14-108). El 53% (n=9) se situó entre los 24 y los 60 meses, siguiéndole un 35,3% (n=6) con un debut previo a los 24 meses; por tanto, la gran mayoría (88,2%) debutó antes de los 60 meses, encontrando tan solo 2 pacientes con un debut por encima de esta edad. En cuanto a la edad al diagnóstico, la mediana fue de 54 meses (extremos 24-136). Así, se da un retraso diagnóstico, que lo definimos como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico, de más de 12 meses en el 47,1% (n=8) de los pacientes, siendo la mediana de 11 meses (extremos 2-82).

De los 17 pacientes incluidos en el estudio, en 15 se había resuelto el proceso en el momento de realización de este estudio, siendo la mediana de 73 meses (extremos 43-228). En todos los casos, excepto uno, los síntomas se resolvieron antes de los 11 años.

En cuanto a la duración de la enfermedad, la mediana fue 52 meses, es decir, 4,33 años (extremos 17-174). Si agrupamos los resultados, en 7 pacientes duró menos de 36 meses, en 4 pacientes entre 36 y 72 meses, y en 4 pacientes duró más de 72 meses.

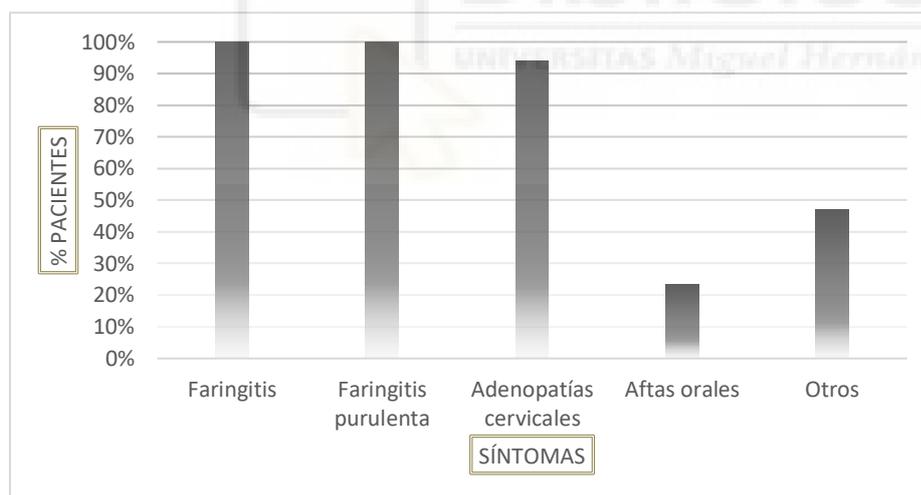
Se recogen las medias, medianas, desviaciones estándar y extremos de estas variables en la

Tabla 3.

**Tabla 3:** Características de los pacientes PFAPA del estudio(n=17)

	MEDIA	DS	MEDIANA	EXTREMOS
Edad de inicio de los síntomas, meses.	39	23,9	30	14-108
Edad de diagnóstico, meses.	59,9	32,23	54	24-136
Retraso diagnóstico, meses.	20,74	21,61	11	2-82
Edad de resolución de los síntomas, meses. (n=15)	87,26	46,73	73	43-228
Duración de la enfermedad, meses. (n=15)	51	40,53	52	17-174

La duración de los episodios en todos los casos fue de 3 a 6 días. La periodicidad de los episodios es de 2 a 3 semanas en el 41,2% (n=7) de los casos, de 4 a 5 semanas en un 35,3% (n=6) y de 6 a 7 semanas en el 23,5% (n=4) de los casos (Figura 1).



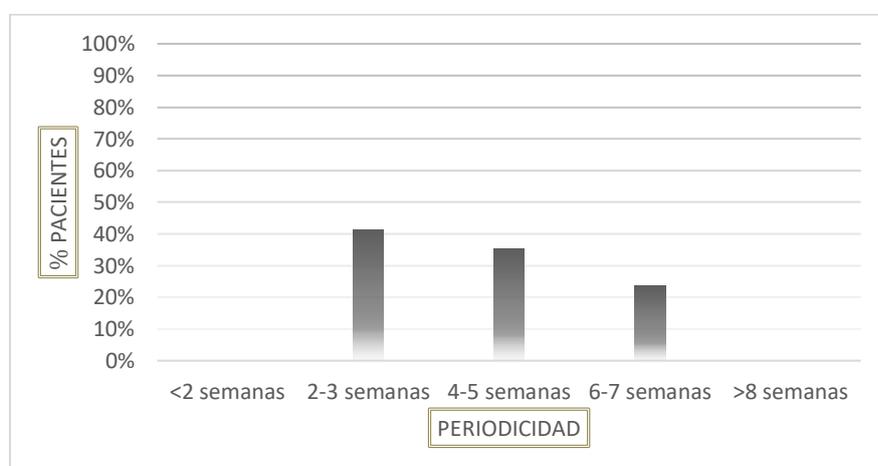
**Figura 1:** Frecuencia de los síntomas.

En el análisis de comparación entre sexos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables cualitativas ni cuantitativas analizadas, hallando un nivel de significación por encima de 0,1 en todos los casos (Tabla 4).

**Tabla 4:** Análisis de comparación entre sexos.

<i>Variables</i>	<i>P valor</i>	<i>Prueba estadística</i>
<b>Edad de inicio de los síntomas.</b>	0,601	Prueba U de Mann-Whitney
<b>Retraso diagnóstico.</b>	0,364	Prueba U de Mann-Whitney
<b>Edad de resolución de los síntomas. (n=15)</b>	0,536	Prueba U de Mann-Whitney
<b>Duración de la enfermedad. (n=15)</b>	0,152	Prueba U de Mann-Whitney
<b>Duración de los episodios.</b>	0,218	Prueba de Chi cuadrado
<b>Periodicidad de los episodios.</b>	0,729	Prueba de Chi cuadrado

En cuanto a la clínica definitoria de PFAPA, se observa la presencia de fiebre y faringoamigdalitis en todos los casos (n=17), adenopatías cervicales en el 94,1% (n=16) y aftas orales en el 23,5% (n=4). El 47,06% (n= 8) de los niños asocian otros síntomas como mialgias, dolor abdominal, vómitos, rash cutáneo, otitis y esplenomegalia, aunque de forma intermitente (Figura 2).



**Figura 2:** Periodicidad de los brotes.

Los hallazgos de laboratorio durante los episodios febriles se recogen en la Tabla 5.

**Tabla 5:** Valores analíticos durante los episodios febriles

	<b>MEDIA</b>	<b>MEDIANA</b>	<b>DS</b>
<b>Hb (g/dL)</b> (n=15)	12,54	12,65	±1,58
<b>Plaquetas/μl</b> (n=15)	240857,14	238000,00	±51172,19
<b>Leucocitos/μl</b> (n=15)	10242,86	10450	±2884,36
<b>Neutrófilos/μl</b> (n=15)	6356,89	6185,3	±2495,43
<b>Linfocitos/μl</b> (n=15)	2310,85	2037,6	±1169,18
<b>Monocitos/μl</b> (n=15)	1075,70	935,45	±565,53
<b>Eosinófilos/μl</b> (n=15)	69,84	34,3	±101,40
<b>PCR (mg/dL)</b> (n=15)	9,46	7,81	±7,10
<b>VSG (mm/primer hora)</b> (n=8)	23,88	21,5	±13,48
<b>SAA</b> (n=5)	647,80	833	±572,32
<b>ALT</b> (n=10)	15,40	13	±5,64
<b>AST</b> (n=7)	29,57	30	±6,08
<b>Albúmina</b> (n=9)	4,50	4,69	±0,60
<b>Ferritina</b> (n=10)	115,60	125,5	±43,87

El estudio genético para fiebre periódica monogénica (se incluye el análisis de 45 genes mediante técnicas de ultrasecuenciación (NGS) (Anexo 2)), se realizó en el Hospital de La Fe de Valencia en 6 pacientes, resultando en todos negativo para los genes estudiados.

Con respecto al tratamiento, salvo en una paciente de la que no se obtuvo información, en todos los casos se pautó corticoterapia oral (jarabe de prednisolona 7 mg/ml) a una dosis de 1-2 mg/kg durante el episodio agudo. Hubo respuesta total al tratamiento en menos de 24 horas en 12 de los pacientes (75%), encontrando una respuesta parcial (entendida ésta como la necesidad de una segunda dosis) en 4 de los pacientes (25%). Solo se recogieron datos de 1 paciente que presentó efectos secundarios al fármaco (vómitos y epistaxis). La periodicidad de los episodios tras el tratamiento con corticoides se pudo estudiar en 12 pacientes, apreciándose una reducción en los periodos intercrisis en 4 de ellos. En 3 pacientes se realizó amigdalectomía, presentando 2 de ellos nuevas crisis tras el tratamiento quirúrgico. Por último, 5 de los pacientes recibieron otros tratamientos después de la corticoterapia (colchicina en 3, vitamina D en 2 y cimetidina en 1 de los pacientes).

## **DISCUSIÓN:**

En el presente estudio se describen las características clínicas y analíticas de 17 pacientes diagnosticados de PFAPA. A pesar de ser el síndrome autoinflamatorio más frecuente en pacientes pediátricos (14), en España existen escasas series de casos publicadas, y el tamaño muestral, como en nuestro estudio, suele ser reducido.

Se conoce que su distribución es mundial, y que no presenta predisposición por ninguna etnia y, a diferencia de lo que suele estar descrito en series más amplias (10,14–16), en nuestro estudio se observa un leve predominio del sexo femenino frente al masculino.

Entre los llamados criterios clásicos o de Thomas (Tabla 1), usados para el diagnóstico de PFAPA, el criterio “edad por debajo de los 5 años” ha generado reticencias por parte de algunos expertos debido a la existencia de varias series que describen casos de novo por encima de esta edad, así como recaídas o persistencia del síndrome en adultos (3). En nuestro estudio, el 88,24% (n=15) de los pacientes inició los síntomas antes de los 5 años pero, no hay motivos para descartar que los otros 2 pacientes no presentaran un PFAPA a pesar del diagnóstico tardío. Por tanto, consideramos que los criterios propuestos por Gattorno se acercan más a la realidad del paciente, puesto que no incluyen la edad como criterio diagnóstico.

El análisis realizado muestra una mediana de 11 meses de retraso diagnóstico, similar a la serie de Ibáñez (12), en la que fue de aproximadamente 12 meses. En otros estudios (17,18) es incluso más amplio este intervalo, lo que evidencia las dificultades diagnósticas de esta enfermedad. Esta demora constituye un problema cardinal, traduciéndose en intervenciones cuestionables (pruebas y tratamientos antibióticos) y una gran ansiedad familiar (3).

La duración de los brotes y la periodicidad en los pacientes estudiados se corresponden con lo descrito en otras series, de 3 a 5 días y entre 2 y 8 semanas, respectivamente, viendo en el estudio realizado una mayor frecuencia en la periodicidad de 2 a 3 semanas. Se conoce que con el tiempo los brotes se hacen menos regulares y los intervalos se amplían (10), y que, a menor edad de inicio, menor es el intervalo entre brotes (16,17). La duración de la enfermedad es variable: gran parte de los estudios reportan una duración entre 3 y 6 años, aunque en nuestro estudio tan solo 4 de los niños se encontraban en este rango.

En cuanto a la frecuencia de los síntomas definitorios de PFAPA, los resultados son similares a lo publicado previamente, siendo más frecuente la faringitis (65-100%), seguida de las adenopatías cervicales (47-94%), y por último las aftas orales (29-75%) (1,4,5,8,10,14,16,18). Algunos de nuestros pacientes presentan síntomas “atípicos”, siendo el dolor abdominal el signo asociado más frecuente, al igual que ocurre en otras series (10,12,15–17). Cabe mencionar que, en nuestro estudio, la aparición de dolor abdominal, síntoma considerado no cardinal, supera a la aparición de aftas orales. Esto, en concordancia con los criterios propuestos por Gattorno, donde no se incluye la presencia de aftas orales, nos hace plantearnos si este signo (incluido en el acrónimo del síndrome), debería tener tanto peso a la hora del diagnóstico o debería considerarse un signo asociado.

Respecto a los exámenes de laboratorio, si bien no existen biomarcadores específicos para PFAPA, sí que es habitual observar leucocitosis, neutrofilia y monocitosis durante los ataques febriles, así como un aumento de otros reactantes inflamatorios (PCR, SAA, S100, VSG, IgA, IgG e IgM) (6). Del mismo modo, existen parámetros que no suelen alterarse (y nos sirven como despistaje de otras patologías) como la hemoglobina, el recuento plaquetario, el sistemático de orina o las transaminasas.

En nuestro estudio se objetiva una elevación media de la cifra de leucocitos, así como de la PCR. Sin embargo, el resto de marcadores se encuentran dentro de los límites de la normalidad. Debido al escaso número de pacientes y al diseño retrospectivo, es difícil analizar estos datos; podría deberse a que algunas de las muestras extraídas no se realizaran justo en el periodo febril, o que realmente no todos los pacientes presenten estos valores alterados en todos los brotes de la enfermedad.

Se observó, al igual que en otras series (14), la elevación de la SAA en todos los pacientes en los que se solicitó. Este marcador se usa en trastornos autoinflamatorios, puesto que una elevación continua puede conducir a una amiloidosis crónica secundaria, aunque en pacientes con PFAPA no se ha reportado hasta la fecha. Su normalización entre episodios es útil para diferenciar el PFAPA con otras entidades autoinflamatorias.

En nuestro estudio, tan solo se encuentra un antecedente familiar de PFAPA o fiebres recurrentes. Esto difiere de lo que se recoge en otros estudios (17-19) en los que se describe que una cuarta parte de los pacientes con PFAPA tienen historia familiar de la enfermedad. Sin embargo, las investigaciones actuales muestran la inexistencia de alteraciones en un solo gen que lo puedan explicar, y por ello, se deduce que su origen es multifactorial o poligénico; un desencadenante ambiental podría provocar la activación del inflamasoma y producir los brotes de PFAPA (20). Algunos autores han encontrado similitudes genéticas entre la aftosis recurrente, el PFAPA y la enfermedad de Behçet, colocando estos trastornos en un espectro común (19). Como cabría esperar, en nuestro estudio ninguno de los pacientes sometidos a estudio genético presentó alteraciones.

En cuanto a la petición de estas pruebas genéticas, existe un sistema de puntuación, el Score de Gaslini (21) (Anexo 3) que permite identificar, en función de la gravedad y la clínica, pacientes con PFAPA con mayor riesgo de ser portadores de mutaciones asociadas a trastornos monogénicos. Por ello, sería interesante incorporar su uso en las consultas de Infectología y Reumatología para seleccionar aquellos niños con fiebres periódicas o recurrentes en los que es rentable solicitar estudios genéticos.

No existe un consenso en el tratamiento del PFAPA y se requiere un enfoque individualizado en cada caso. El recomendado inicialmente es una dosis única de prednisona o derivados al comienzo del episodio febril, lo que ha demostrado una efectividad del 80-95% (3). Amarilyo et al (5) sugieren comenzar con 1 mg/kg, debido a los posibles efectos secundarios, y aumentar a 2 mg/kg en aquellos niños con brotes frecuentes o respuestas incompletas a dosis más bajas. La rápida respuesta a los corticoides es importante para diferenciar entre el PFAPA y cuadros de infecciones recurrentes. En la mayoría de nuestros pacientes que recibieron corticoterapia remitieron los síntomas en menos de 24 horas, al igual que en series anteriores (12,15,16,18). Se produjo un acortamiento de los intervalos entre crisis en algunos de ellos, lo cual ya está documentado que ocurre en un 19-50% de los pacientes (3).

En 5 de nuestros pacientes se usaron otros fármacos: colchicina y cimetidina, cuya eficacia como tratamiento profiláctico ya está reportada (19,20,22) y, de hecho, se incluyen en los algoritmos terapéuticos. La vitamina D se usó en 3 casos, y se ha descrito una posible correlación entre la insuficiencia y deficiencia de ésta y el PFAPA, aunque actualmente no hay evidencia suficiente para establecerla como tratamiento preventivo, al igual que ocurre con los inhibidores de la IL-1 (anakinra o canakinumab).

Con respecto a los 3 pacientes sometidos a amigdalectomía, no se pueden extraer grandes conclusiones puesto que la muestra es reducida. Sin embargo, llama la atención que en 2 de ellos continuaron los brotes tras la cirugía, a pesar de los numerosos estudios que reportan una alta tasa de remisión (90%) y eficacia a largo plazo (3). Esto podría deberse a que las amígdalas son los centros primarios de desregulación inmunitaria o que albergan el desencadenante en individuos predispuestos (23). Con todo, dada la benignidad de la entidad y su resolución espontánea con los años, es necesario sopesar los riesgos y complicaciones de una cirugía frente a la alternativa de usar tratamiento farmacológico.

La principal limitación del estudio para el alcance del objetivo primario fue el carácter retrospectivo del trabajo, puesto que se produce una pérdida de información en la recogida de datos que dificulta su análisis (no hemos podido recoger cierta información y pruebas en algunos pacientes) así como los sesgos de selección que se producen al no disponer de un protocolo de actuación. En cuanto a los objetivos secundarios, el reducido tamaño muestral no permite sacar conclusiones fiables acerca de la comparativa entre sexos ni tampoco en la comparación de nuestros resultados con series más grandes. Otra limitación, que supone un problema en todos los estudios sobre PFAPA, es la falta de consenso en su diagnóstico, que en este estudio se ha intentado resolver mediante la inclusión de aquellos pacientes que exclusivamente cumplieren los criterios Eurofever/PRINTO.

La principal fortaleza de este trabajo es que existen pocas series de casos publicadas en España (ninguna en la Comunidad Valenciana). A pesar de contar con pocos pacientes, la información obtenida de las variables analizadas, tanto clínicas como analíticas, puede ser de gran interés para aquellos facultativos que se enfrenten al paciente pediátrico con fiebre recurrentes.

De cara al futuro, se requieren estudios acerca del PFAPA que consigan dilucidar el origen y tratar de conocer si es una entidad puramente genética o en su aparición intervienen factores ambientales o infecciosos, lo que abriría nuevas líneas de tratamiento y prevención. Además, consideramos necesario que se forme una red multicéntrica nacional de pacientes con PFAPA, al igual que se ha hecho con otras enfermedades minoritarias infantiles (VIH, TBC, infecciones osteoarticulares o enfermedad de Kawasaki), de tal forma que, tanto en atención primaria como hospitalaria, cualquier médico pudiera introducir los datos clínicos y analíticos de estos pacientes a través de formularios online. Esto supondría la creación de una base de datos nacional con suficiente información para realizar trabajos científicos (tanto retrospectivos como prospectivos) que ayuden a crear protocolos de diagnóstico y tratamiento con tal de homogeneizar el manejo de estos pacientes.



## **CONCLUSIONES:**

- Las enfermedades autoinflamatorias es un grupo de enfermedades con manifestaciones clínicas y bases fisiopatológicas similares, teniendo en común la alteración de la inmunidad innata. Se conoce el trastorno genético en algunas de ellas, mientras que el origen del PFAPA, aún sin esclarecer, se considera poligénico o multifactorial.
- PFAPA es la más frecuente de las enfermedades autoinflamatorias y se caracteriza por brotes periódicos de fiebre elevada, faringoamigdalitis, adenopatías cervicales y aftas orales, y debuta habitualmente por debajo de los 5 años.
- Es una entidad poco conocida e infradiagnosticada. El retraso diagnóstico de meses o incluso años se traduce, entre otras cosas, en ansiedad familiar, pruebas innecesarias y un uso inadecuado de antibióticos.
- En los brotes febriles, se suele producir una remisión completa de los síntomas tras una dosis única de corticoides, lo que es de gran ayuda en su diagnóstico. Otras opciones terapéuticas son la colchicina, la cimetidina y la amigdalectomía, siendo importante sopesar los riesgos-beneficios de ésta última. Actualmente se encuentran en estudio otros fármacos, como los biológicos anti-IL1 o la vitamina D.
- El pronóstico es favorable en la mayoría de los casos, sin secuelas y con resolución de los episodios en los años siguientes, generalmente antes de la adolescencia.
- Los 17 niños de nuestro estudio presentan características similares a las descritas en la literatura, aunque existen ciertos criterios clásicos, como la edad y las aftas orales, que consideramos que deben ser replanteados. Los criterios propuestos por Gattorno et al en 2019 podrían aproximarse más al perfil clínico actual de los pacientes con PFAPA.
- Son necesarios estudios multicéntricos amplios para comprender el comportamiento de la enfermedad y así alcanzar un consenso en su diagnóstico y tratamiento.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr*. 1987 Jan;110(1):43–6.
2. Sangiorgi E, Rigante D. The Clinical Chameleon of Autoinflammatory Diseases in Children. *Cells*. 2022 Jul 18;11(14):2231.
3. Wang A, Manthiram K, Dedeoglu F, Licameli GR. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA) syndrome: A review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Jun 27;7(3):166-173.
4. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr*. 2013 Feb;102(2):187-92.
5. Amarilyo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, et al.; S; CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020 Apr 15;18(1):31.
6. Batu ED. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: main features and an algorithm for clinical practice. *Rheumatol Int*. 2019 Jun;39(6):957-970

7. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, et al.; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019 Aug;78(8):1025-1032.
8. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr*. 1999 Jul;135(1):15-21.
9. M. Pintado Muñoz, A. J. Carbajo Ferreira, L. París Bernardo. Síndrome PFAPA: diagnóstico y tratamiento en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2015;8;64-71
10. Feder HM, Salazar JC. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome). *Acta Paediatr*. 2010 Feb;99(2):178-84.
11. Rigante D, Corina L. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A debate about diagnosis and treatment in children continues. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Mar;130:109830.
12. Ibáñez Alcalde MLM, Caldevilla Asenjo L, Calvo Rey C, García-Mon Marañés F, Blázquez Gamero D, et al. Characteristics and Disease Course in a Cohort of Children With PFAPA Syndrome in the Community of Madrid, Spain. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Nov-Dec;15(6):355-359.
13. Soriano A, Soriano M, Espinosa G, Manna R, Emmi G, et al. Current Therapeutic Options for the Main Monogenic Autoinflammatory Diseases and PFAPA Syndrome: Evidence-Based Approach and Proposal of a Practical Guide. *Front Immunol*. 2020 Jun 3;11:865.

14. Rydenman K, Fjeld H, Hätting J, Berg S, Fasth A, et al. Epidemiology and clinical features of PFAPA: a retrospective cohort study of 336 patients in western Sweden. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Sep 15;20(1):82.
15. Yıldız M, Haslak F, Adrovic A, Ülkersoy İ, Gücüyener N, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis Syndrome: A Single-Center Experience. *Turk Arch Pediatr*. 2022 Jan;57(1):46-52.
16. Hofer M, Pillet P, Cochard MM, Berg S, Krol P, et al. International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):1125-9.
17. Lazea C, Damian L, Vulturar R, Lazar C. PFAPA Syndrome: Clinical, Laboratory and Therapeutic Features in a Single-Centre Cohort. *Int J Gen Med*. 2022 Aug 29;15:6871-6880.
18. Perko D, Debeljak M, Toplak N, Avčin T. Clinical features and genetic background of the periodic Fever syndrome with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis: a single center longitudinal study of 81 patients. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:293417.
19. Manthiram K, Li SC, Hausmann JS, Amarilyo G, Barron K, et al.; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) PFAPA Subcommittee. Physicians' perspectives on the diagnosis and management of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Rheumatol Int*. 2017 Jun;37(6):883-889.

20. Raeeskarami SR, Sadeghi P, Vahedi M, Asna Ashari K, Mousavi T M, et al. Colchicine versus cimetidine: the better choice for Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, adenitis (PFAPA) syndrome prophylaxis, and the role of MEFV gene mutations. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2022 Aug 31;20(1):72.
21. Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, Pelagatti MA, Caroli F, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum*. 2008 Jun;58(6):1823-32.
22. Welzel T, Ellinghaus M, Wildermuth AL, Deschner N, Benseler SM, et al. Colchicine Effectiveness and Safety in Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis. *Front Pediatr*. 2021 Nov 25;9:759664.
23. 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 Paediatr*. 2016 Oct;105(10):1140-51.

## ANEXOS

### -ANEXO 1: Aprobación Comité Ética



#### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

---

D. **Francisco Sánchez Ferrer**, Secretario del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

#### CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión de fecha 25 de Abril de 2023, ha evaluado la propuesta del investigador **D. César Gavilán Martín**, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Juan de Alicante para que sea realizado el proyecto de investigación titulado “**SÍNDROME PFAPA: SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**” Código de Comité: **23/021.**

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por **D. César Gavilán Martín**, del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 26 de Abril de 2023

#### SECRETARIO DEL CEI

FRANCISCO JOSE SANCHEZ|FERRER  
Firmado digitalmente por FRANCISCO JOSE[SANCHEZ] FERRER  
Fecha: 2023.04.26 13:42:39 +02'00'

**Fdo.: Francisco Sánchez Ferrer**

-ANEXO 2: Informe de pruebas genéticas.



**HOSPITAL UNIVERSITARI I POLITÈCNIC LA FE**  
**UNIDAD DE GENÉTICA**

Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. 46026, VALENCIA  
Teléfonos: 961 244 000. Ext: 244686 / 244687

Paciente	Localización	Fecha
██████████ Sexo: █████ Edad: █████	Centro: <b>HOSPITAL CLINICO SAN JUAN</b> Servicio: PEDIATRIA Doctor: ██████████	██████████ Nº Muestra: █████ Nº de SIP: █████

Muestras recibidas: **SANGRE**

**ESTUDIO GENÉTICO MEDIANTE NGS DE ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS**

**ANTECEDENTES**

Paciente remitido para estudio genético por sospecha clínica de enfermedad autoinflamatoria y Síndrome de Fiebres Periódicas.

**ESTUDIO**

Para la secuenciación de esta muestra de ADN se ha empleado la tecnología Illumina (MiSeq System, San Diego, California, Estados Unidos). Se ha utilizado el panel de genes custom de SureSelect con tecnología de captura, Agilent Technologies (Santa Clara, California, Estados Unidos). El estudio genético llevado a cabo consiste en el análisis de la región codificante y regiones intrónicas flanqueantes de los genes ADA2 , ADAM17, CARD14, CTLA4 , DNASE1 , DNASE1L3 , FCGR2A , FCGR2B , IL10 , IL10RA, IL10RB, IL1RN, IL36RN, LACC1, LPIN2, MEFV, MVK, NCSTN, NLR4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NLRP7, NOD2, OTULIN, PLAG2, POMP, PSMA3, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSTPIP1, PTPN22 , RBCK1, SAMHD1, SH3BP2, SLC29A3, STING1, TMEM17; TNFAIP3 , TNFRSF11A, TNFRSF1A, TREX1, TRNT1 y WDR1, incluidos en este panel, mediante técnicas de ultrasecuenciación (NGS).

Las regiones codificantes de los genes incluidos en el panel pueden no estar secuenciadas al 100% debido a causas intrínsecas a la tecnología y diseño del panel.

Se han aplicado filtros para eliminar del análisis las variantes en regiones no codificantes (se excluyen de los filtros sitios de splicing flanqueantes al exón hasta +/- 10 nucleótidos), variantes sinónimas (se excluyen de los filtros variantes en los 4 primeros o últimos nucleótidos del exón), y las variantes con elevada frecuencia tanto en la población general (MAF>0.02) como en la base de datos propia. También se han eliminado del análisis los cambios encontrados en población sana y descritos como benignos por diversas fuentes, por considerarse cambios polimórficos (SNPs) sin relevancia clínica. El resto de variantes detectadas están disponibles bajo petición al laboratorio.

**RESULTADO**

No se detectan variantes patogénicas en los genes analizados asociados a síndromes de fiebres periódicas y enfermedades autoinflamatorias.

Los resultados obtenidos no permiten confirmar ni descartar el diagnóstico clínico de la enfermedad.

---

*Para cualquier aclaración sobre el tema, no duden en ponerse en contacto con nosotros.*

Se asume que el facultativo solicitante ha obtenido y enviado a la Historia Clínica para su custodia el Consentimiento Informado del paciente para la realización de análisis genéticos

**-ANEXO 3: Score de Gaslini**

**Score diagnóstico de Gaslini (Gattorno et al. 2008)**

<i>Síntomas durante los episodios</i>	<i>Código (a multiplicar por el coeficiente)</i>	<i>Coeficiente</i>
<b>Edad de inicio.</b>	Meses	-0,067
<b>Dolor abdominal.</b>	Nunca= 0 A veces o a menudo= 2 Siempre= 3	+1,494
<b>Aftosis.</b>	Nunca= 0 A veces o a menudo= 1 Siempre= 2	-1,504
<b>Dolor torácico.</b>	Ausente= 0 Presente= 1	+1,958
<b>Diarrea.</b>	Nunca= 0 A veces= 1 A menudo= 2 Siempre= 3	+0,901
<b>Hª familiar de fiebre periódica.</b>	Negativa= 0 Positiva= 1	+1,503

Score diagnóstico: - (0,067 x edad) + (1,494 x dolor abdominal) – (1,504 x aftosis) + (1,958 x dolor torácico) + (0,901 x diarrea) + (1,503 x Hª familiar).