



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

***“Prevalencia del Síndrome de Fiebre Periódica,  
Faringitis, Adenitis y Aftosis como causa de  
Síndrome Febril No Especificado en el Instituto  
Nacional de Pediatría del año 2000 al 2018”***

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

**Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica**

P R E S E N T A

DR. RAÚL ALBERTO MONTERO VÁZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. FRANCISCO ALBERTO CONTRERAS VERDUZCO

Ciudad de México, 2020





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**Dedicatoria.**

Se presenta este trabajo a todas las personas que, debido a la curiosidad y al deber de hacer el bien, no escatima en preguntar e interrogar hasta el más ínfimo detalle, ya que, si la medicina tuviera bordes o límites, no sería un arte.

## Índice

Resumen estructurado.....	4
1. Introducción.....	5
2. Título.....	6
3. Autores.....	6
4. Antecedentes.....	6
4.1. Definición.....	7
4.2. Clasificación.....	8
4.2.1. Fiebres intermitentes.....	9
4.3. Síndromes Autoinflamatorios.....	9
4.3.1. Fiebre familiar del mediterráneo.....	11
4.3.2. Síndromes periódicos asociados a criopirina.....	13
4.3.3. Síndrome periódico relacionado con el receptor del factor de necrosis tumoral .....	15
4.4. Síndrome de FPAPA.....	16
5. Pregunta de investigación.....	21
6. Justificación .....	21
7. Planteamiento del problema.....	21
8. Objetivos .....	22
9. Materiales y métodos.....	23
9.1. Clasificación de la investigación.....	23
9.2. Universo del estudio.....	23
9.2.1. Criterios de inclusión.....	23
9.2.2. Criterios de exclusión.....	24
9.3. Tabla de variables .....	26
10. Tamaño de la muestra.....	28
11. Análisis estadístico.....	28
12. Consideraciones éticas.....	28
13. Resultados.....	28
14. Discusión.....	32
15. Cronograma de actividades .....	33
16. Bibliografía.....	34
17. Anexos .....	36
17.1. Anexo No 1.....	37
17.2. Anexo No 2.....	39
17.3. Anexo No 3.....	40

## Resumen Estructurado

<b>Título de Tesis</b>	Prevalencia del Síndrome de Fiebre Periódica, Faringitis, Adenitis y Aftosis Periódica como causa de Síndrome Febril No Especificado en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2000 al 2018
<b>Autor y Tutor</b>	Raúl Alberto Montero Vázquez Francisco Alberto Contreras Verduzco
<b>Introducción</b>	La fiebre es causa de una abrumante cantidad de consultas pediátricas a nivel mundial, considerándose incluso como la 2ª principal causa de estas. Existen diferentes tipos o expresiones de los síndromes febriles, entre los cuales se encuentran los síndromes febriles recurrentes, cuya patología estandarte es el Síndrome de Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis cervical (PFAPA, por sus siglas en ingles). El PFAPA es una entidad infra-diagnosticada en nuestro medio, tanto que no existe una prevalencia descrita de la misma, y, al no ser reconocida o, en cierta medida conocida, la identificación de esta llega a prolongarse de manera indefinida. Con esto, y durante su evolución, el paciente se llega a encontrar en periodos de tiempo con tratamientos no eficaces para la entidad, y que, por el contrario, pueden llevar a complicaciones debido a sus efectos secundarios. Entre los estudios realizados a nivel internacional, se encuentra el realizado por Forsvoll et al, realizado en Rogaland del Sur (Noruega), en donde expone una incidencia de 2.3 casos por 10,000 niños menores de 5 años, con una edad media de inicio a partir de los 11 meses y la edad media de la resolución espontanea hasta los 60 meses de edad.
<b>Justificación</b>	En México no existe ningún trabajo reportando la prevalencia del Síndrome de PFAPA. Se considera de gran relevancia conocer la incidencia de esta enfermedad para promover su enseñanza e investigación futura.
<b>Planteamiento del problema</b>	No existe una prevalencia descrita del Síndrome de PFAPA con causal de fiebre no especificada en México. Se pretende estudiar la incidencia del Síndrome de PFAPA como causal de Fiebre de Origen a Determinar en paciente del Instituto Nacional de Pediatría.
<b>Objetivo</b>	General: Estimar la frecuencia del Síndrome de PFAPA como etiología de Síndrome Febril no Especificado en el INP desde el año 2000 al 2018.
<b>Criterios de Selección</b>	Pacientes pediátricos que cumplan con los criterios de inclusión: 1. Aquellos pacientes que cumplan con las características de la fiebre recurrente no especificada, 2. Aquellos pacientes que no cumplan con la definición actual para Fiebre de Origen Desconocido Clásico, 3. Aquellos pacientes que cumplan con los criterios de Marshall modificados (1999) para diagnóstico de Síndrome de PFAPA, sin la necesidad de tener una edad menor de 5 años. Criterios de exclusión: no cumplir con las variables definidas como criterios de inclusión.
<b>Análisis estadístico</b>	Para el análisis univariado de este estudio retrospectivo, observacional y transversal, se calculará la frecuencias y medias para las variables numéricas. Se realizará una base de datos en Excel <sup>R</sup> y se estimará las frecuencias medias y desviaciones estándar según el tipo variable. Se utilizará el programa Microsoft Word Excel 2015 para Mac.

## 1. Introducción.

La fiebre, siendo en sí, un signo de una patología subyacente y no una entidad patológica estructurada, es causa de una abrumante cantidad de consultas pediátricas a nivel mundial, considerándose incluso como la 2ª principal causa de estas.

Sin embargo, y siendo más precisos, la fiebre no se manifiesta como un signo aislado, por lo que esta se acompaña de otros signos y síntomas como taquicardia, polipnea, entre otros; clasificándose de manera nosológica, como “síndromes febriles”, cuya etiología o diagnóstico etiológico, puede ser inmensamente variado.

Existen diferentes tipos o expresiones de los síndromes febriles, entre los cuales se encuentran los síndromes febriles recurrentes, cuya patología estandarte es el Síndrome de Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis cervical (PFAPA, por sus siglas en ingles).

El PFAPA es una entidad infradiagnosticada en nuestro medio y cuya prevalencia no está descrita en esta nuestro país; esto se ve reflejado en los antecedentes de los paciente quienes refieren que han sido expuestos a una enorme cantidad de consultas médicas y farmacoterapias, con marcaje especial en la antibioticoterapia, lo cual se traduce en un gran impacto en la calidad de vida del paciente y de sus padres , partiendo del constante estrés que causa ver a su hijo caer enfermo de manera recurrente a lo largo del año sin un diagnostico especifico, el mismo impacto somático y psicológico que tiene la enfermedad en el paciente que va de manera constante a una consulta medico; sin dejar atrás el gasto económico de las frecuentes consultas y medicamentos, y aumentando la tendiente curva de resistencia antibiótica desde el punto de vista biológico y epidemiológico.

Se pretende realizar este estudio y análisis con el fin de demostrar la prevalencia del Síndrome de PFAPA como etiología de Síndrome Febril No Especifico con casos de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

## **2. Título**

Prevalencia del Síndrome de Fiebre Periodica, Faringitis, Adenitis y Aftosis Periodica como causa de Síndrome Febril No Especifico en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2010 al 2018.

## **3. Autores**

Raúl Alberto Montero Vázquez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Residente de Alergia e Inmunología Pediátrica.

Instituto Nacional de Pediatría.

Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>2</sup>Tutor de tesis; Francisco Alberto Contreras Verduzco

Médico Adscrito de Alergología Pediátrica

Instituto Nacional de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de México.

## **4. Antecedentes**

La fiebre, siendo en sí, un signo de una patología subyacente y no una entidad patológica estructurada, es causa de una abrumante cantidad de consultas pediátricas a nivel mundial, considerándose incluso como la 2ª principal causa de estas.

Sin embargo, y siendo más precisos, la fiebre no se manifiesta como un signo aislado, por lo que esta se acompaña de otros signos y síntomas como taquicardia, polipnea, entre otros; clasificándose de manera nosológica, como “síndromes febriles”, cuya etiología o diagnóstico etiológico, puede ser inmensamente variado.



#### **4.1. Definición:**

En 1871, Wunderlich estableció que la temperatura normal del cuerpo humano oscilaba en un rango entre los 36. 2º a 37. 5º C, por lo que la temperatura arriba de 38º se consideraba como “sospechosa”.

La descripción y la categorización de los síndromes febriles ha sido tan vastos y cambiantes con el paso de tiempo que la Décima Edición de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud formulo el código R50.9 para la clasificación de “Fiebre no especificada” para síndromes febriles con características peculiares y que no pueden ser ordenadas dentro de las clasificaciones de Fiebre persistente o Fiebre de Origen a Determinar.

Desde entonces, y con el paso del tiempo y la aivez de conocimiento científico, surgieron definiciones y clasificaciones de diferentes patrones o tipos de síndromes febriles, con fines de investigación y diagnóstico diferencial sobretodo , incluyendo a la “Fiebre de Origen a Determinar” la cual fue primeramente descrita por Petersdorf y Beeson en 1961 como la presencia de fiebre mayor de 38.3º de manera constante o en múltiples ocasiones durante un transcurso de 21 días (3 semanas) y sin que esta tenga un diagnóstico después de 1 semana de estancia hospitalaria, sin embargo, esta fue modificada en 1990 en un estudio realizado en Holanda, excluyendo a aquellos pacientes inmunocomprometidos y se reemplazó la necesidad de 7 días de hospitalización por 1 semana de evaluación intensiva para intentar identificar la etiología. Cabe resaltar que las características necesarias para determinar fiebre de origen a determinar son distintas entre pacientes adultos y en niños, siendo necesario para estos últimos la presencia de fiebre de  $\geq 38.3^\circ$  con duración mínima de 14 días, la cual fue documentada y cuya etiología no se ha identificado a pesar de exploración física minuciosa y estudios de laboratorio.

Los otros patrones febriles definidos incluyen la fiebre prolongada, recurrente y periódica, siendo la fiebre prolongada definida como la presencia de fiebre cuya duración excede la esperada para la enfermedad en la cual se presenta (más de 3 semanas para una Mononucleosis o más de 10 días para una infección de vías respiratorias altas), la fiebre recurrente como una sola enfermedad en la cual se acoplan picos febriles y otros signos y síntomas, o infecciones febriles repetidos no relacionados de un único órgano en peculiar o la presencia de múltiples enfermedades que ocurren en intervalos irregulares en diferentes órganos con la presencia variable de fiebre y la fiebre periódica como episodios recurrentes de enfermedad en la cual la fiebre es un signo cardinal, siendo los otros síntomas similares y predecibles, con la duración de los episodios de días a semanas y con periodos intergenesicos de semanas a meses de completo bienestar.

#### **4.2. Clasificación**

Para su clasificación, los síndromes febriles pueden ser divididos en 2 grandes grupos, dependiendo de la duración de sus episodios, en síndromes febriles prolongados y síndromes febriles recurrentes. Dentro la clasificación de los síndromes febriles prolongados se encontraría la fiebre de origen a determinar y la fiebre de origen determinado, mientras que en el grupo recurrente se encontrarían los síndromes febriles intermitentes y periódicos. A su vez, los patrones intermitentes serían representados por patologías con estas características, entre las cuales se encuentran los síndromes auto-inflamatorios, mientras que los síndromes periódicos están representados principalmente por el Síndrome de PFAPA y la Neutropenia Cíclica.

### **4.2.1. Fiebres intermitentes**

Los infantes son seres que pueden manifestar múltiples infecciones, al ser ellos una entidad con sistema inmune en desarrollo y maduración, llegando a si a que pacientes, sobretodo menores de 2 años de edad, puedan presentar en promedio de 6 a 7 eventos de infecciones respiratorias al año, llegando a presentar 10 o más aquello que tienen una mayor exposición a agentes infecciosos como los que asisten a guarderías, sin que esto represente algo anormal. Ante este hecho, es bastante común que exista preocupación por los padres de estos pacientes al notar que en algunos de estos episodios el niño presente fiebre, por lo que existen gran cantidad de casos de síndromes febriles recurrentes e impredecibles.

Sin embargo, lo que se considera anormal es que una sola enfermedad infecciosa presente fiebre recurrente durante un largo periodo de tiempo. Dentro de estos escenarios, las etiologías pudiesen ser igual infecciones graves, osteomielitis, malaria, borreliosis, o síndromes autoinflamatorios.

### **4.3. Síndromes Autoinflamatorios**

Los síndromes autoinflamatorios, comprenden un grupo de enfermedades genéticas caracterizados por “ataques” febriles recurrentes de origen no infeccioso, y por ende, deben de ser consideradas cuando no existen indicios de infecciones recurrentes o en ausencia de indicadores de inmunodeficiencia.

Siendo definidas por primera vez en 1999 por Michael McDermott y Daniel Kastner como “condiciones caracterizadas por episodios de inflamación no provocados y sin niveles elevados de anticuerpos o células T antígeno específicas”, las enfermedades autoinflamatorias demarcan un grupo de patologías nuevas con espectros amplios clínicos, inmunológicos y conceptuales.<sup>7</sup>

El campo de estudio de las enfermedades autoinflamatorias ha ido creciendo y madurando progresivamente en el tiempo, obteniéndose más información de los mecanismos biológicos de las enfermedades y definiendo fenotipos más específicos para la subclasificación de las mismas, cambiando y progresando la definición de un concepto más específico para la definición de estas enfermedades. Entre las razones para ampliar la definición, está en el hecho de que se ha determinado que estas enfermedades combinan autoinflamación con autoinmunidad y predisposición a infecciones.

La fisiopatología de estas enfermedades yace en la sobreproducción de citosinas pro-inflamatorias por células del sistema inmune innato debido a mutaciones genéticas, lo que lleva a un estado inflamatorio persistente que se expresa en diferentes signos y síntomas, entre estos la fiebre como signo pivote o esencial.

Estas patologías, se han podido distinguir de las otras enfermedades reumatológicas en que no presentan linfocitos T autorreactivos y no se encuentran autoanticuerpos.<sup>9</sup> Se esquematiza de una manera general en Anexo No.2.

Gracias a la amplia investigación de los mecanismos biológicos de acción, se ha podido determinar que las alteraciones de estas patologías no tienen desarrollo exclusivo por inmunidad innata y que son dependientes por igual de la inmunidad adaptativa; entre las cuales resaltan las mediadas por IL-1 que incluyen los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) y deficiencia de mevalanato kinasa (Síndrome de HiperIgD).

Tras la obtención de nuevo conocimiento, y lo que falta por descubrir, es que se hizo una segunda modificación por Kastner en el 2010 como “grupo de alteraciones clínicas caracterizadas por una inflamación aumentada y anormal, mediada predominantemente por celular y moléculas del sistema inmune innato, con una significativa predisposición del hospedero”.<sup>7</sup>

Los síndromes febriles con patrón periódico o “síndromes febriles periódicos”, se distinguen del resto de los tipos de patrones febriles por su frecuencia, siendo sus ataques o episodios tan puntuales en su recurrencia que se podría decir que son estereotípicos como “reloj”.

De este tipo de patrón febril resaltan el Síndrome de PFAPA, Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (CAPS, Síndrome Periódico Asociado al Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (TRAPS) y la Fiebre Familiar del Mediterráneo<sup>9</sup>. Se esquematizan datos generales de algunas de las enfermedades más comunes en Anexo.No.3.

#### **4.3.1. Fiebre Familiar del Mediterráneo**

La Fiebre Familiar del Mediterráneo (*FMF= Familial Mediterranean Fever*, por sus siglas en inglés) es el síndrome autoinflamatorio más común y el mejor descrito.

Su descripción clínica se inició en 1945, su epónimo fue implementado en 1965, y su etiología no fue determinada hasta la identificación de la mutación genética en 1997.

El gen mutado en la FMF, el MEFV, codifica para una proteína llamada pirina, la cual es importante para el control de la producción de IL-1.

El gen MEFV es expresado constitutivamente en neutrófilos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos sinoviales peritoneales, y la transcripción de su pirina es estimulada ante activadores inflamatorios como el interferón- $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Sin embargo, cuando existen mutaciones en el MEFV existirá, por ende, una alteración en la regulación de la expresión de la pirina, derivando en un aumento en la producción de IL-1.

El patrón de herencia en esta mutación es autosómica recesiva y tiene una incidencia mundial, sin embargo, las etnias más afectadas son aquellas por las cuales existía la llamada “ruta de la seda” como los turcos, árabes, armenios y

judíos sefardicos, llegando hasta una prevalencia de 1/250 turcos y 1/1000 judíos sefardicos y una relación de hasta 1/4 como portadores en ciertas poblaciones, lo que ha hecho especular que la FMF brinda una resistencia antimicrobiana intrínseca, aumentando la supervivencia de las personas que lo presentan.

El debut de la enfermedad usualmente se presenta entre los 5 a 15 años, sin embargo, hasta 20% se pueden presentar en pacientes mayores de 20 años de edad, lo cual lo convierte en una enfermedad predominante, pero no exclusiva, de la edad pediátrica.

Los ataques están caracterizados por episodios cortos de fiebre de alto grado (hasta 38.9°), los cuales duran menos de 72 hrs, acompañados por serositis intensa. Aproximadamente 70% de los pacientes muestran artritis, siendo los miembros pélvicos los más afectados, y 40% desarrollan eritema erisipeloides.

Bioquímicamente, se encuentra gran elevación de los reactantes de fase aguda, los cuales se normalizan entre episodios.

El diagnóstico puede realizarse utilizando una combinación de sospecha clínica (criterios clínicos como los Criterios de Tel Aviv), secuenciación del gen MEFV, y una respuesta positiva a prueba terapéutica con colchicina.

El tratamiento se basa en la evasión de eventos gatillo, al igual que inhibición del inflamósoma, estructura que se ensamblara debido a la sobreexpresión de pirina y de la cual derivarán grandes cantidades de IL-1 (e IL-18).

Sin el tratamiento farmacológico los ataques repetitivos provocan depósito de amiloide en hígado y en riñón (amiloidosis), por lo que los pacientes están obligados a monitorización de manera anual en búsqueda de alteraciones en estos sistemas.

Los beneficios del tratamiento farmacológico son amplios, partiendo desde la disminución en la intensidad y frecuencia de los ataques hasta la inhibición de la sintomatología en casi el 70%.

A pesar de esto, 5 a 10% de los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento, por lo que se han desarrollado terapia biológica como anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-1, entre estos Anakinra y Riloncept.

El pronóstico está relacionado con la intensidad de la amiloidosis y en el genotipo del paciente, siendo la evolución más común la disminución en la intensidad y la frecuencia de los ataques con el aumento de la edad.

#### **4.3.2 Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina**

Los Síndromes Periódicos Asociados a Criopirina (*CAPS=Cryopirin Associated Periodic Syndromes, por sus siglas en ingles*) son el grupo más heterogéneo de los síndromes inflamatorios, tanto que estos se pueden clasificar en 3 fenotipos diferentes

1. Desorden inflamatorio multiorganico de inicio neonatal (*NOMID: Neonatal Onset Multiorganic Inflammatory Disorder, por sus siglas en ingles*)
2. Síndrome de Muckle-Wells
3. Síndrome Autoinflamatorio Frio Familiar (*FCAS= Familial Cold Autoinflammatory Syndrome, por sus siglas en ingles*)

La etiología de este síndrome subyace en la mutación del gen NLRP3 (receptor de la familia de receptores tipo NOD) y su fisiopatología se expresa con la expresión de una proteína proinflamatoria denominada Criopirina. El patrón de herencia de esta mutación es usualmente autosómico dominante, aunque también pudiesen existir de novo.

La Criopirina que se encuentra en los CAPS posee una estructura anormal, lo que conlleva a una actividad anormal descontrolada del inflamósoma y el aumento en la formación de IL-1 beta.

La expresión clínica de la alteración es muy heterogénea, tanto que incluso pueden compartir síntomas entre los diferentes fenotipos, siendo los más característicos la fiebre, el rash urticariforme y la inflamación del sistema nervioso central.

Distintivamente, los pacientes con FCAS presentan síntomas con la disminución de la temperatura; los afectados de MWS tienen ataques más frecuentes sin relacionarse con la disminución de la temperatura, llegando a presentar incluso cefaleas secundarias a meningitis aséptica. Los pacientes con NOMDS, como su determinación menciona, inician desde el periodo neonatal con ataques febriles, rash y episodios de meningitis aséptica.

El tratamiento reside en el bloqueo de la función de la IL-1 con antagonistas del mismo, entre los medicamentos a poder utilizar esta la Anakinra, Rilonacept y el Canakinumab. En los pacientes con FCAS se debe de tener un control ambiental para evitar las exacerbaciones.

El pronóstico de FCAS y MWS son buenos, y con mínimo riesgo de amiloidosis, sin embargo, pacientes con NOMID poseen gran riesgo de desarrollar hipoacusia, falla de medro y amiloidosis en caso de no iniciar tratamiento farmacológico de forma oportuna, con una mortalidad de hasta el 20% en aquellos sin antagonistas de la IL-1.



### 4.3.3 Síndrome Periódico Relacionado con el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral

Primeramente, descrita como Fiebre Hibernal en 1982, el TRAPS fue reconocido al identificar la mutación etiológica en 1998. Este tiene un patrón de herencia autosómico dominante.

Al igual que los CAPS, los signos y síntomas de los TRAPS son variados y severos. Además, la duración de los ataques es mucho mayor, siendo de más de 7 días, y debutando a partir del periodo preescolar.

También, los pacientes suelen padecer de mialgias y dolor abdominal intenso, que incluso ha conllevado a procedimientos quirúrgicos como LAPE encontrándose únicamente un gran infiltrado mononuclear en los estudios histopatológicos.

La dermatosis es característica por ser centrifuga, de distribución proximal a distal de acuerdo al recorrido de las mialgias.

Los estudios bioquímicos presentan gran respuesta inflamatoria sistémica, reflejados en VSG y PCR en niveles elevados, durante los ataques, aunque también pueden persistir entre los mismos.

El diagnóstico confirmatorio es a través de la secuenciación genética, al determinarse una mutación en el gen *TNFRSF1A*, con probabilidad grande de encontrar la misma al contar una historia familiar concordante con inflamación atípica.

Se ha demostrado que el Etanercept es un medicamento eficaz para esta entidad gracias a su capacidad para fijarse al receptor soluble y de membrana, llegando a mejorar ampliamente el pronóstico de los afectados con capacidad para tratar amiloidosis renal. La Anakinra también ha demostrado ser efectivo a largo y corto

plazo en algunas series de casos y controles por lo que es una adecuada alternativa. Por último, se puede utilizar esteroides sistémicos, sin embargo, suele ser necesario un aumento progresivo de las dosis para llegar a un efecto terapéutico.

#### **4.4. Síndrome de PFAPA**

El Síndrome de PFAPA o “enfermedad de Marshall”, entidad primeramente descrita por Marshall et al en 1987 y posteriormente redefinida por Thomas et al en 1999, ha sido progresivamente estudiado, al igual que el resto de las enfermedades autoinflamatorias<sup>5,6</sup>. El nombre de esta entidad proviene del acrónimo, en inglés, de los principales síntomas presentados, los cuales son Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, cervical Adenitis = *P.F.A.P.A*).

La etiología de este padecimiento no ha sido identificada hasta nuestros días, hasta recientemente se ha identificado probables alteraciones etiológicas de esta enfermedad, cabe resaltar el estudio realizado por Cheung et al en 2016, identificado a formas variables de CARD8 que son incapaces de unirse al inflamosoma ( $p=0.012$ ; razón de momio: 4.96[95% IC,1.33-18-47]).

También se sospecha mutaciones a nivel de MEFV E1448Q y NLRP3 Q703K, las cuales han sido vinculadas con expresión de Fiebre Familiar del Mediterráneo, sin embargo, estas no explican por completo la fisiopatología de la enfermedad.

Recientemente, en un estudio realizado por Glomba et al en Polonia, se determinaron la presencia de anticuerpos anti-PCR mitocondrial.<sup>8</sup>

La PCR mitocondrial (PCRM) es una forma isomérica de la proteína C reactiva que tiene capacidad anti-inflamatoria al adyudar en la eliminación de inmunocomplejos y restos celulares apoptóticos.

Los anticuerpos anti-PCRm bloquean la función de la misma y fueron encontrados en el 43.3% de la muestra de pacientes, siendo estos una gran posibilidad etiológica y abriendo posibilidades para determinar al síndrome de PFAPA dentro de un nuevo grupo de enfermedades dentro del espectro de autoinflamación y autoinmunidad.<sup>8</sup>

A pesar de que el mecanismo etiopatogénico sigue sin identificarse, debido a su similitud con los síndromes familiares hereditarios, la alta incidencia de entre hermanos o familiares, el papel de citosinas proinflamatorias, y la asociación variable con mutaciones hipomórficas de genes involucrados en síndromes autoinflamatorios, es que se considera que el PFAPA tiene una base poligénica.

Sin embargo, su prevalencia ha sido poco definida, llegándose a considerar como la enfermedad febril recurrente más frecuente en algunos estudios internacionales, sin que la mayoría lleguen a mencionar un porcentaje exacto del mismo comparado con otras enfermedades; entre algunas excepciones se encuentra el estudio realizado por Forsvoll et al<sup>1</sup>, tomando la prevalencia desde el punto de vista poblacional en Ragaland del Sur, Noruega, el cual expuso una incidencia de 2.3 casos por 10 mil niños menores de 5 años de edad y el realizado por Barbi et al en Venecia Giulia; con una incidencia de 0.4 casos/1000 niños por año y 1 caso de PFAPA nuevo por año.

A su vez, no ha sido definido su prevalencia dentro del espectro de enfermedades causales de Fiebre de Origen a Determinar, categorización de donde surgen la clasificación de Fiebre Recurrente.

Los picos febriles se presentan con regularidad, con intervalos de entre 2 a 8 semanas entre los ataques, y suelen durar entre 3 a 7 días media de 5 días. Junto con la fiebre aparecen el resto de los síntomas, llegándose a considerar incluso un pródromo de los mismos. Posterior a estos ataques el paciente se encuentra en adecuadas condiciones. Existe incremento en parámetros séricos de inflamación durante los ataques incluyéndose la velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva, con normalización de los mismos al acabar los síntomas.<sup>3</sup>

Ha diferencia de otras enfermedades autoinflamatorias que tienen permanencia a lo largo de la vida del paciente, los pacientes que padecen síndrome de PFAPA suelen presentar curación del mismo en la edad adolescente o en la adultez temprana<sup>3</sup>, sin embargo, se han reportado casos nuevos de esta entidad en pacientes adultos y la persistencia del mismo en algunos pacientes diagnosticados en su infancia<sup>4</sup>.

Siendo que es un síndrome febril con afección faríngea y ganglionar las principales sospechas diagnosticas en servicios de consulta ambulatorias tienden a ser del grupo de enfermedades infecciosas, tanto virales como bacterianas, lo que expone al paciente a una gran presión antibiótica diversa antes de llegar a la sospecha de una enfermedad auto inflamatoria. En el mismo estudio realizado por Forsvoll et al<sup>1</sup> se describe que hasta el 20% de los pacientes habían recibido 10 o más esquemas antibióticos previo a su diagnóstico, el 35% de 5 a 10, el 28% de 2 a 4 y el 17% únicamente 1 esquema.

La expresión clínica, en cuanto a la frecuencia de sus manifestaciones, varía entre los diferentes análisis, siendo los más predominantes la faringitis y la adenitis, encontrados en 78% y 68% de los pacientes en una cohorte realizada por Lierl et al en 2007 de 254 paciente<sup>14</sup>, variando con el estudio realizado por Forsvoll et al en Noruega con una prevalencia de las adenomegalias hasta en un 95% de los pacientes.

Por igual, la edad a la cual iniciaron los “ataques” es por igual variable entre diferentes estudios, con medias de inicio variando antes de los 6 meses de edad y los 2 a 4 años de edad; lo que promueve a considerar a este síndrome dentro de los diagnósticos diferencias causantes de fiebre en pacientes menores a 6 meses.

El género predominantemente afectado en esta patología es el sexo masculino, en una proporción 3:1.

El diagnóstico se logra en base a los criterios clínicos modificados en 1999 por Thomas, el cual incluye la presencia necesaria de picos febriles periódicos en menores de 5 años, el descarte de Neutropenia Cíclica, la presencia de, al menos, lesiones aftosas orales recurrentes, adenitis cervical o faringitis en ausencia de síntomas de infección de vías aéreas superiores, la ausencia de sintomatologías entre los ataques y el adecuado desarrollo del paciente.<sup>12</sup> Cabe resaltar que la anamnesis y el interrogatorio debe de ser dirigido para descartar a infecciones recurrentes como causa de la sintomatología, la cual es el principal diagnóstico diferencial.

Algunas características clínicas que ayudan a este descarte son la periodicidad de los ataques y la ausencia de otros síntomas asociados como la tos, rinorrea hialina, congestión nasal.

A pesar de esto, existen múltiples patologías, sobretodo infecciosas, que pueden asemejar a un caso de PFAPA, incluso mutaciones con predisposición a Virus de Epstein Barr como el caso reportado por Caoris *et al*, en el cual un paciente con presencia de amigdalitis, adenitis y fiebre recurrentes fue considerado PFAPA al inicio de su abordaje clínico con posterior confirmación de infección por VEB secundario a deficiencia de CD70.<sup>13</sup>

Después de las causas infecciosas se debe de descartar a la Neutropenia Cíclica (CN) y la Fiebre Familiar del Mediterráneo; en la primera, a ausencia de aspecto toxico, infecciones concomitantes y ausencia de úlceras genitales ayudan a distinguir a la neutropenia cíclica del PFAPA, y en el segundo se puede distinguir clínicamente por la ausencia de rash, la etnia en la cual se presenta, y la ausencia en la gran respuesta a terapia con esteroides sistémicos que se ve en el PFAPA y no en este otro síndrome autoinflamatorio.

Recientemente se ha demostrado casos de PFAPA en pacientes adolescentes y adultos, por lo cual, ya no se considera necesario la exclusión de la edad para el diagnóstico certero de esta enfermedad.<sup>10</sup>

El tratamiento está basado en la disminución de la intensidad de los síntomas, principalmente con utilización de analgésicos no esteroideos. Se ha demostrado que los esteroides pueden ayudar a abortar los ataques, entre los que se pueden utilizar se encuentra la Prednisona, la cual puede ser administrada a dosis ponderales de 0.5-2 mg/kg/día en una sola administración dentro de las primeras 6 hrs del inicio de los síntomas con mejoría de la sintomatología en 90% de los casos, sin embargo, por igual se ha notado que puede disminuir el tiempo entre los nuevos ataques hasta en un 50% de los pacientes.

La Amigdalectomía ha demostrado ser benéfica en gran porcentaje de casos, llegando hasta el 80-90% en algunos reportes<sup>3</sup>. Sin embargo, esta evidencia es de calidad moderada, por lo que es esperado que nuevas investigaciones modifiquen esta estimación.<sup>15</sup>

El pronóstico de esta patología es favorable, siendo que 40% de los pacientes experimenta una reducción significativa en la severidad y frecuencia de los ataques posterior a 5 años desde el debut de los síntomas. Sin embargo, han existido casos los cuales persisten hasta la adultez.<sup>12</sup>

Actualmente en México, no contamos con un estudio estadístico que demuestren la prevalencia del Síndrome de PFAPA ni de otras enfermedades autoinflamatorias dentro de las Fiebres de Origen a Determinar, de las Fiebres Recurrentes ni de los Síndromes Febriles No Especificados.

## **5. Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la prevalencia del Síndrome de PFAPA como etiología de Síndrome Febril No Especificado en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría del 2000 al 2018?

## **6. Justificación**

Las enfermedades autoinflamatorias son enfermedades con poca prevalencia, sin embargo, existen en nuestro medio, y tienen un impacto especial en la edad pediátrica al tener estas su expresión en etapas tempranas de la vida. De estas entidades, el síndrome de PFAPA es la más común a nivel internacional, sin embargo, su incidencia como causal de fiebre de origen a determinar ha sido poco determinado, y, a pesar de su peculiar expresión clínica, suele tener retraso para el diagnóstico, lo que conlleva a que el paciente está bajo gran presión farmacológica de diversa índole para el tratamiento de sus diagnósticos diferenciales.

En México no existe ningún trabajo reportando la prevalencia del Síndrome de PFAPA y los pacientes que son identificados con esta entidad tienen historial de un gran número de consultas médicas y a su vez, diversos y múltiples tratamientos dirigidos para patologías diferenciales, principalmente infecciosas.

## **7. Planteamiento del problema**

Desde que el Síndrome de PFAPA fue descrito, más de 400 pacientes han sido reportado en la literatura de diferentes partes del globo. La incidencia del Síndrome de PFAPA, respecto a causal de Síndromes Febriles Indeterminados o No Especificado, no ha sido estudiada, siendo su prevalencia como etiología de Síndromes Febriles Recurrentes poco investigada en contados países.

No existe una prevalencia descrita del Síndrome de PFAPA como causal de fiebre no especificada en México, a pesar de ser reconocida como una etiología a considerar en las fiebres de origen a determinar y la principal causa de fiebre recurrente a nivel internacional. Se pretende estudiar la incidencia del Síndrome de PFAPA como causal de Síndrome Febril No Especificado en paciente del Instituto Nacional de Pediatría.

## **8. Objetivos**

### 7.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia del Síndrome de PFAPA en pacientes de 0 a 18 años que han presentado Síndromes Febriles No Especificados en los años 2000 al 2018

### 7.2 Objetivos específicos

1. Determinar el tiempo para la identificación del Síndrome de PFAPA desde su inicio hasta su diagnóstico
2. Describir la cantidad y los antibióticos dirigidos a los pacientes con Síndrome de PFAPA durante su expresión clínica
3. Determinar los diagnósticos referidos a los pacientes como aparentes causales de la expresión clínica del Síndrome de PFAPA
4. Determinar el género con mayor prevalencia a padecer Síndrome de PFAPA en pacientes pediátricos mexicanos
5. Describir y conocer la frecuencia de presentación de los signos y síntomas que se presentan en el Síndrome de PFAPA en pacientes pediátricos mexicanos



## **9. Materiales y metodos**

### **9.1. Clasificación de la investigación**

Tipo de estudio: retrospectivo, observacional, transversal.

Periodo de estudio: enero de 2000 a diciembre de 2018

Lugar de estudio: Instituto Nacional de Pediatría.

Método: Para la notificación y obtención de datos del estudio se utilizará la hoja de recolección de datos (Anexo No.1).

### **9.2 Universo del estudio**

Universo: Pacientes menores de 18 años de edad, de cualquier género, estudiados en el Instituto Nacional de Pediatría entre los años 2000 al 2018.

Población: pacientes pediátricos con diagnóstico etiológico de Síndrome de PFAPA dentro de los diagnósticos nosológicos de Fiebre recurrente no especificada (CIE-10: A689), Fiebre de origen a determinar (CIE-10:R50), Fiebre Persistente (CIE-10:R50.1), Fiebre no Especificada (CIE-10: R50.9), Otras inmunodeficiencia (CIE10-D84), Afta oral recurrente (CIE-10:K12), Adenitis cervical aguda (CIE-10: I88.1), Adenitis cervical crónica (CIE-10: A57)

#### **9.2.1 Criterios de Inclusión**

1. Aquellos pacientes que cumplan con las características de la fiebre recurrente no especificada, definida como fiebre que reaparece después de uno más días sin fiebre y, cuya etiología haya sido determinada por el Síndrome de PFAPA
2. Aquellos pacientes que no cumplan con la definición actual para Fiebre de Origen Desconocido Clásico, la cual establece la presencia constante de picos febriles de  $\geq 38.3^{\circ}$  durante un tiempo mínimo de 3 semanas, pero que

si cumplan criterios para ser definido como fiebre recurrente y cuya etiología haya sido determinada por el Síndrome de PFAPA.

3. Aquellos pacientes que cumplan con los criterios de Marshall modificados (1999) para diagnóstico de Síndrome de PFAPA, sin la necesidad de tener una edad menor de 5 años.
  - ❖ Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias con al menos uno de los siguientes signos
    - i. Estomatitis aftosa
    - ii. Linfadenitis cervical
    - iii. Faringitis
  - ❖ Exclusión de Neutropenia Cíclica ante ausencia de neutropenias menores de 500 cel/microlitro.
  - ❖ Ausencia de síntomas entre los episodios
  - ❖ Crecimiento y desarrollo normal

### **9.2.2 Criterios de exclusión**

1. Pacientes que cumplan con los criterios diagnósticos para Síndrome de PFAPA pero que se identifica alguna otra patología etiológica.
2. Pacientes de 18 años o más.

### 9.3 Tabla de variables

<b>Variable</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Escala de medida</b>	<b>Unidad de Medida</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Fuente de información</b>
<b>Sexo</b>	Categórica	0.Masculino 1.Femenino	Numérica	Años cumplidos al momento del diagnóstico de la patología.	Expedientes de pacientes en el INP
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Años y meses	Números	Diferencia fenotípica y genotípica de los individuos	Expedientes de pacientes en el INP
<b>Edad al diagnóstico</b>	Cuantitativa	Años y meses	Números	Años cumplidos al momento del evento.	Expedientes de pacientes en el INP
<b>Fiebre</b>	Cuantitativa	Grados centígrados	Números	Temperatura corporal medida en $\geq 38^{\circ}$ independiente del sitio de su medición	Expedientes de pacientes en el INP

<b>Número de consultas médicas al año por eventos agudos de SP</b>	Cuantitativa	Números enteros	Números	Cantidad, en un año, de consultas médicas a las cuales el paciente acudió debido a eventos agudos de Síndrome de PFAPA	Expedientes de pacientes en el INP
<b>Número de consultas antes de establecer el diagnóstico certero de SP</b>	Cuantitativa discreta	Números enteros	Números	Cantidad total de consultas médicas a las cuales el paciente acudió debido a eventos agudos de Síndrome de PFAPA antes de la identificación de la enfermedad	Expedientes de pacientes en el INP

## **10. Tamaño de la muestra**

Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con el criterio diagnóstico para Síndrome de PFAPA de 1999, del periodo comprendido entre los años 2000-2018 de Instituto Nacional de Pediatría.

## **11. Análisis estadístico**

Se realizará una base de datos en Excel<sup>R</sup> y se estimará las frecuencias medias y desviaciones estándar según el tipo variable.

Para el análisis de los datos se utilizará el programa Microsoft Word Excel 2015 para Mac.

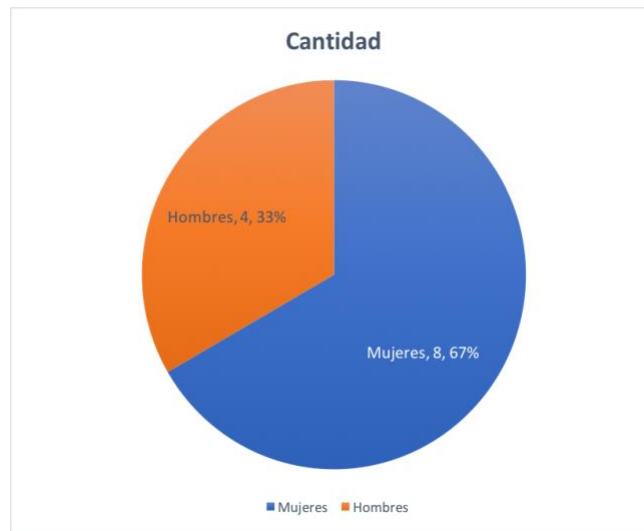
## **12. Consideraciones éticas**

Al ser un estudio retrospectivo de revisión de expediente, se considera sin riesgo para el sujeto de investigación. Se mantendrá la confidencialidad de los datos.

## **13. Resultados**

Se obtiene un total de **12** expedientes clínicos que cumplieron con los criterios diagnósticos para Síndrome de PFAPA y que, además, se determinaron como etiología de una población de **75** pacientes que cumplieron con el criterio diagnóstico de Síndrome Febril No Especificado, determinando una proporción de **16%**. De estos Síndromes Febriles No Especificados se determinaron que 38 de estos se subclasificaron también como Recurrentes; en este grupo los pacientes con Síndrome de PFAPA representan un **31.5%**.

Del total de pacientes que padecieron Síndrome de PFAPA, 8 (67%) son mujeres y 4 (33%) son varones. [Fig-1]



(Fig-1: Distribucion por genero sexual de los pacientes con Sindrome de PFAPA.)

La presentación de los signos clínicos fue a través de la aftosis oral, encontrándose en 9 pacientes (75%), adenitis en 7 pacientes (58%), y faringitis presente en 6 pacientes (50%). También se encontró presencia de exantema y artralgias en 1 paciente respectivamente (8%). [Fig-2]

Signos en pacientes con PFAPA	Porcentaje
Aftas orales	75%(8)
Adenitis	58%(7)
Faringitis	50%(6)
Exantema	8%(1)

(Fig-2: Presentacion de los signos clinicos de los pacientes con Sindrome de PFAPA.)

La fiebre fue el primer signo en manifestarse hasta en 9 pacientes (83%).

En el apartado de los síntomas, la astenia fue el principal, encontrándose en 6 pacientes= [50%]) seguido de dolor abdominal (3 pacientes= [25%]), este último también considerado como un síntoma atípico.

La edad más temprana al debut de la sintomatología fue dentro de los primeros 6 meses de vida y la más tardía a partir de los 9 años de edad, con una edad media de 3.95 años de edad (47 meses) (95% IC 2.4-5.5).

El intervalo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es de 36 meses [95% IC= 21.6-50.4 ].

El abanico de diagnósticos diferenciales incluye principalmente infecciones de vías respiratorias, entre estas se encuentran Rinofaringitis de repetición (70%) y Amigdalitis aguda de repetición (50%). Como tratamiento de estas entidades se utilizó un amplio arsenal de antibióticos, sin embargo, en algunos pacientes no se describieron específicamente cuales se habrían utilizado ni tampoco el grupo en el cual se clasifican, por lo cual, se consideró inadecuada la descripción del resto.

Ya que se había determinado el diagnóstico en cuestión, se recomendó y utilizó el uso de esteroide (Prednisona) en 9 de los pacientes (75%). El tratamiento quirúrgico de Amigdalotomía se realizó en 1 paciente únicamente (8.3%).

## 14. Discusión

La frecuencia del Síndrome de PFAPA como agente causal de los Síndromes Febriles No Especificados se considera una sexta parte (16%), resaltando que esta incidencia aumenta considerablemente al ser estudiada en la clasificación recurrente de estos síndromes febriles, aumentado hasta una tercera parte (31.5%), siendo una cifra cercana a la reportada internacionalmente.

Coincidiendo con estudios previos, los actuales criterios para Síndrome de PFAPA han sido criticados en diversas ocasiones, debido a su poca especificidad, lo que conlleva a que a esta entidad se sobrepongan diversas patologías o entidades sindromáticas, llegando a dificultar su adecuada identificación.<sup>14</sup>

El género predominantemente afecto, inverso a la literatura internacional, fue principalmente femenino, incluso doblando la cantidad de los pacientes masculinos.

La edad, en años, media para el debut de la sintomatología en nuestro estudio fue discretamente mayor al promedio internacional siendo esta cercana a los 4 años de edad (3.95 años), y cercana a la determinación realizada por Padeh et al con 28 pacientes (4.2 años).<sup>16</sup>

El signo más prevalente en este estudio fue la presencia de aftas orales, contrastando con el resto de los estudios donde prevalece la faringitis. De los signos atípicos, las artralgias y el exantema se presentaron en una proporción muy similar a otros estudios previos presentándose en menos del 10% de los pacientes.<sup>14</sup>

El dolor abdominal fue el síntoma atípico predominante al igual que en estudios realizados previamente.<sup>6,16</sup>



El periodo comprendido promedio entre el inicio de los síntomas y la conclusión diagnóstica fue de casi un año de diferencia comparado con la media de una cohorte de 301 pacientes realizada por Hofer et al, y llegando a un retraso diagnóstico de hasta 6 años en el 25% de los casos.<sup>17</sup>

Los diagnósticos diferenciales más comunes de esta revisión fueron similares al resto de la literatura, con la Rinofaringitis aguda siendo el más prevalente.

## **15. Conclusiones**

El Síndrome de PFAPA es una entidad causal importante de síndromes febriles, no solo de los recurrentes, sino también de los síndromes indeterminados, por lo cual es una patología que debe de ser tomada en cuenta no solo en nosocomios especializados, sino también en centros de primer contacto, ya que no solo deriva a un menor impacto económico por parte de los pacientes afectados o familiares, sino que puede evitar el uso desmedido de antibióticos o medicamentos que puede tener efectos secundarios, además de brindar descanso a los afectados al tener un diagnóstico causal de signos y síntomas que pueden confundirse con malignidad, entre otras alteraciones severas.

Las grandes diferencias de tiempo para alcanzar el diagnóstico que existe en este estudio contra los realizados de manera internacional se podría explicar debido a la falta de conocimiento del síndrome, por lo que es necesario recalcar y derivar más difusión del síndrome de PFAPA en nuestra entidad.

Por igual, la realización estudios de corte prospectivo, ayudarían a ampliar los resultados encontrados en este trabajo, y así mejorar el conocimiento sobre el pronóstico y la evolución de esta enfermedad.

## 16. Cronograma de actividades

Actividad	Mayo-Junio	Julio-agosto	Sept- Octubre	Nov- Dic	Enero- Feb	Marzo- Abril	Mayo	Junio
Búsqueda de bibliografía	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>					
Realización De protocolo		<b>X</b>	<b>X</b>					
Captura De datos				<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	
Análisis de datos							<b>X</b>	
Interpretación De resultados							<b>X</b>	
Redacción y entrega de tesis							<b>X</b>	<b>X</b>

## 17. Bibliografía

1. Førsvoll, J., Kristoffersen, E., & Øymar, K. (2012). Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatrica*, 102(2), 187-192. doi: 10.1111/apa.12069
2. Marshall, G. (2014). Prolonged and recurrent fevers in children. *Journal Of Infection*, 68, S83-S93. doi: 10.1016/j.jinf.2013.09.017
3. Rezaei, N. (2008). *Primary Immunodeficiency diseases. Definition, diagnosis and management* (1st ed., pp. 226-227). Berlin: Nima Rezaei.
4. Yasuura, S., & Harada, Y. (2017). A case of adult-onset periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome in Japan. *Journal Of General And Family Medicine*, 18(5), 261-264. doi: 10.1002/jgf2.51
5. Marshall, G. (1987). Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *The Journal Of Pediatrics*, 110, 43-45.
6. Thomas, K., Feder, H., Lawton, A., & Edwards, K. (1999). Periodic fever syndrome in children. *The Journal Of Pediatrics*, 135(1), 15-21. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70321-5
7. Wekell P, Berg S, Karlsson A and Fasth A (2017) Toward an Inclusive, Congruent, and Precise Definition of Autoinflammatory Diseases. *Front. Immunol.* 8:497. doi: 10.3389/fimmu.2017.00497
8. Kraszewska-Głomba, B., Myszka, M., Krajewska, M., & Szenborn, L. (2018). High Prevalence of Autoantibodies Against Monomeric C Reactive Protein (CRP) in Children with PFAPA Syndrome. *Journal Of Medical Biochemistry*, 37(4), 507-509. doi: 10.1515/jomb-2017-0066
9. Left, A. S., & Spalding, S. J. (2012). Autoinflammatory syndromes: Fever is not always a sign of infection. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 79(8), 569-581. doi:10.3949/ccjm.79a.11184
10. Cattalini, M., Soliani, M., Rigante, D., Lopalco, G., Iannone, F., Galeazzi, M., & Cantarini, L. (2015). Basic Characteristics of Adults with Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenopathy Syndrome in Comparison with the Typical

Pediatric Expression of Disease. *Mediators of Inflammation*, 2015, 1-11.  
doi:10.1155/2015/570418

11. S. Padeh, N. Brezniak, D. Zemer et al., "Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome," *Journal of Pediatrics*, vol. 135, no.m1, pp. 98–101, 1999
12. Richard, A. W. (Ed.). (2018). *OXFORD TEXTBOOK OF RHEUMATOLOGY*. Place of publication not identified: OXFORD UNIV Press
13. Caorsi, R., Rusmini, M., Volpi, S., Chiesa, S., Pastorino, C., & Sementa, A. et al. (2018). CD70 Deficiency due to a Novel Mutation in a Patient with Severe Chronic EBV Infection Presenting As a Periodic Fever. *Frontiers In Immunology*, 8. doi: 10.3389/fimmu.2017.02015
14. Lierl, M. (2007). Periodic fever syndromes: a diagnostic challenge for the allergist. *Allergy*, 62(12), 1349-1358. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01534.x
15. Lozano J, Del Rio BE, Sacre J, Ortega JA. Alergia, asma e inmunología clínica en Pediatría. 2ª. Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia. 2019;398-406.
16. 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
17. Hofer, M., Pillet, P., Cochard, M., Berg, S., Krol, P., & Kone-Paut, I. et al. (2014). International periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis syndrome cohort: description of distinct phenotypes in 301 patients. *Rheumatology*, 53(6), 1125-1129. doi: 10.1093/rheumatology/ket460

## 18. Anexos:

### 17.1 Anexo No.1

## Hoja de Recolección: Sx PFAPA

### Identificación:

Nombre(Siglas):

Edad:

Fecha:

Entidad de origen:

Teléfono: Hogar

Celular

Cuadro clínico: Fecha de inicio de los síntomas:

### **Síntoma inicial:**

Patrón febril:

<u>Frecuencia</u>	<u>Duración</u>	<u>Temp</u>	<u>Exac</u>	<u>Aten</u>	<u>Horario</u>

Características de otros síntomas además de la fiebre:

Síntoma	<u>Adenitis</u>	<u>Faringitis</u>	<u>Aftas</u>	<u>Artritis</u>	<u>Rash</u>	<u>Dolor abdominal</u>	<u>Otros</u>
Presencia							
Duración							
Frecuencia							

Fecha de atención INP:

Abordaje para FOD

	<u>BH</u>	<u>VSG</u>	<u>PCR</u>	<u>PCT</u>	<u>Hemocul</u>	<u>Urocul</u>	<u>P lumbar</u>	<u>AMO</u>	<u>Anitcuerpos</u>	<u>BH bis</u>	<u>Otros</u>
<u>Realización</u>											
<u>Comentarios</u>											

0. No. 1. Si

Diagnostico etiológico:

**¿Se descartó otra causa de fiebre?:**

**Fecha y Motivo de interconsulta a servicio de Alergia/Inmunología Pediátrica:**

---

*Hallazgos característicos a la Exploración física:*

Determinación	Percentiles
Peso	
Talla	
Peso/Talla	

*Diagnósticos diferenciales referidos y cantidad de los mismos previo al diagnóstico definitivo de PFAPA*

Diagnósticos	IRA viral	IRA bac	OMA	Sinusitis	GEPI	Meningitis	Sepsis	FOD	Otros

*Cantidad de valoraciones médicas y grado de especialización de los médicos quienes valoraron al paciente*

#	1	2	3	4	5	6-8	9-10	10-15	>15
Consultas									

Especialista	General	Familiar	Pediatra	M int	Infect Ped/Ad	Oncología	Reuma	Alergo/inm	Otros

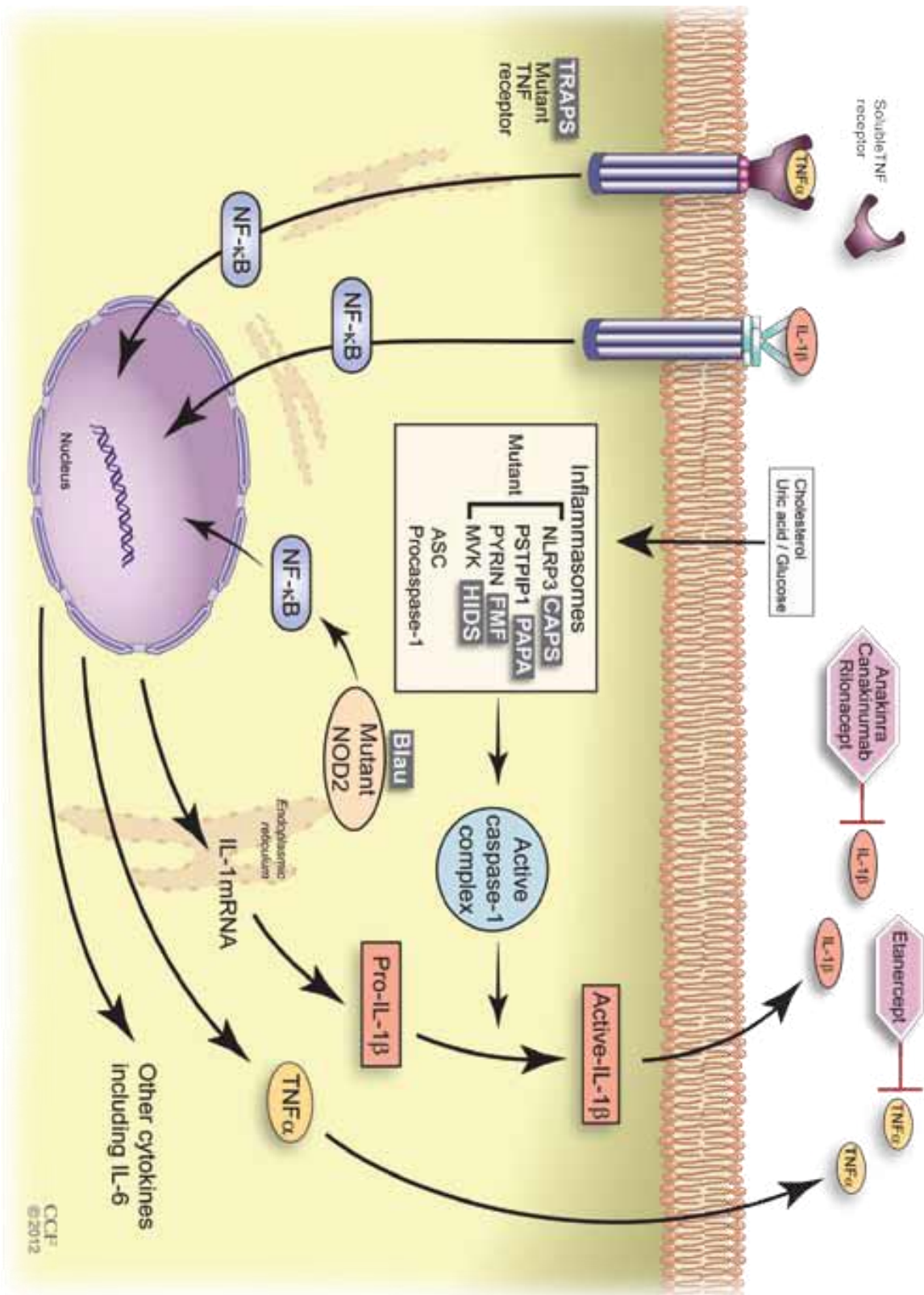
**Evolución:**

Tratamientos utilizados:

Tratamiento	AINES	Prednisona	Amigdalectomía
Utilización			
Comentarios			

Ausencia de sintomatología Después de Cumplió	1-2 años	3-4 años	5-6 años	7-8 años	9-10 años	Persistencia en adultez

17.2 Anexo No.2





## 17.3 Anexo. No.3

	<i>Mevalonate Kinase (MKD) Deficiency</i>				<i>Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome (CAPS)</i>			
	<i>Familial Mediterranean Fever (FMF)</i>	<i>Hyper-immunoglobulin D Syndrome (HIDS)</i>	<i>Mevalonic Aciduria</i>	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome (TRAPS)</i>	<i>Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS)</i>	<i>Muckle-Wells Syndrome (MWS)</i>	<i>Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular Syndrome (CINCA)</i>	<i>Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist (DIRA)</i>
<b>Mode of Inheritance</b>	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal recessive	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal dominant	Autosomal recessive
<b>Age at Onset (yr)</b>	<20	<1	<1	<20	<1	<20	<1	Birth, <4 wk
<b>Duration of attack (days)*</b>	<2	4-6	4-5	>14	<2	1-2	?	Continuous
<b>Cutaneous Involvement</b>	Erysipelas-like erythema	Maculopapular rash	Morbilliform rash	Migratory rash, overlying area of myalgia	Cold-induced urticaria-like lesions	Urticaria-like rash	Urticaria-like lesions	Generalized pustulosis
<b>Musculoskeletal Involvement</b>	Monoarthritis common	Arthralgia, occasional oligoarthritis	Arthralgia common	Severe myalgia common; occasional frank monoarthritis	Arthralgia common; occasional mild myalgia	Lancing limb pain, arthralgia common; arthritis can occur	Epiphyseal bone formation	Sterile pustulous osteomyelitis
<b>Abdominal Involvement</b>	Sterile peritonitis common	Splenomegaly, severe pain common	Splenomegaly, pain may occur	Severe pain common	None	May occur	Hepatosplenomegaly	
<b>Eye Involvement</b>	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Conjunctivitis and periorbital edema common	Conjunctivitis	Conjunctivitis; sometimes optic nerve elevation	Papilledema with possible loss of vision, uveitis	
<b>Distinguishing Clinical Symptoms</b>	Erysipelas-like erythema	Prominent cervical lymphadenopathy	Dysmorphic features, neurologic symptoms	Migratory nature of myalgia and rash, periorbital edema	Cold-induced urticaria-like lesions	Sensorineural hearing loss	Chronic aseptic meningitis, sensorineural hearing loss, arthropathy	
<b>Gene Involved</b>	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>	<i>C1A51 = NLRP3</i>	<i>C1A51 = NLRP3</i>	<i>C1A51 = NLRP3</i>	<i>IL-1RN</i>
<b>Protein Involved</b>	Pyrin (marennostriin)	Mevalonate kinase	Mevalonate kinase	Type 1 tumor necrosis factor receptor	Cryopyrin	Cryopyrin	Cryopyrin	IL-1RA

\*Duration may vary; this is a typical duration.

Note: For details on Blau syndrome, DIRA, and pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne (PAPA) syndrome, see text.

Modified from Hull KM, Shoham N, Chae JJ, et al: The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations, *Curr Opin Rheumatol* 15:61-69, 2003.