



[www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

## SINDROMES FEBRILES RECURRENTE ASOCIADOS A ANOMALÍAS GENÉTICAS

### Introducción

Investigaciones llevadas a cabo recientemente han descubierto que algunas enfermedades febriles poco frecuentes son producidas por alteraciones genéticas. En algunas puede haber varios familiares afectados.

### ¿Qué significa una anomalía genética?

Quiere decir que un gen ha sido modificado por un tipo de accidente llamado “mutación”. Esta mutación cambia la función del gen implicado, lo que produce una información errónea que origina la enfermedad. En las células de todos nosotros hay 2 copias de cada gen. Una copia se hereda de la madre y la otra del padre. La mutación puede estar:

- a.- Presente en los padres. La herencia puede entonces ser de dos tipos diferentes:

- Recesiva. Significa que ambos padres llevan la mutación, pero sólo en uno de sus dos genes. Para que se produzca la enfermedad los dos genes tienen que estar afectados, por lo que ninguno de los padres estará enfermo. El riesgo de que el niño herede la mutación es del 25%.
- Dominante. Significa que basta con que uno de los dos genes tenga la mutación para que se produzca la enfermedad. En ese caso uno de los padres estará enfermo. El riesgo de que el niño herede la mutación es del 50%.
- b.- Ausente en los padres. El accidente ha ocurrido durante la concepción del niño. Es lo que se conoce como “mutación de novo”. En teoría, los demás hijos no tienen riesgo (aparte del azar) de que se repita la mutación. Los hijos del niño afectado tienen un riesgo del 50% de heredar la mutación.

## SINDROMES FEBRILES PERIÓDICOS HEREDITARIOS

### FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

Es objeto de un capítulo independiente por lo que no se abordará aquí.

### TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome)

**Sinónimos:** Síndrome Periódico Asociado al Receptor del TNF (Factor de Necrosis Tumoral), o Fiebre Hiberniana Familiar.

### ¿Qué es?

El TRAPS es una enfermedad descrita hace poco cuya herencia es de tipo dominante. Se caracteriza por episodios repetidos de fiebre en picos de 2 ó 3 semanas de duración que típicamente se acompaña de molestias gastrointestinales, erupciones cutáneas dolorosas, dolor muscular y tumefacción periorbitaria (hinchazón alrededor de los ojos). El curso del TRAPS es bastante benigno y autolimitado, aunque hasta un 14% de los

pacientes puede desarrollar una enfermedad renal grave llamada amiloidosis (ver síntomas principales).

### **¿Cómo es de frecuente?**

Su frecuencia real se desconoce, aunque el TRAPS es una enfermedad rara (hay menos de 100 casos confirmados a día de hoy). Afecta por igual a niños y a niñas. El inicio de los síntomas se produce al final de la infancia o durante la vida adulta. Aunque los primeros casos fueron descritos en familias de origen Irlandés o Escocés, se ha identificado la enfermedad en Franceses, Italianos, Judíos sefardíes y askenazis, Armenios, y Arabes. La enfermedad evoluciona en brotes, de frecuencia o periodicidad impredecibles, durante toda la vida del individuo. Las estaciones del año o el clima no parecen afectar el curso de la enfermedad.

### **¿Cuál es la causa de la enfermedad?**

EL TRAPS se debe a una anomalía hereditaria de la proteína conocida como Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (o TNFR). Esta anomalía produce un aumento exagerado de la respuesta inflamatoria aguda normal del paciente, lo que explica sus síntomas: fiebre, escalofríos y dolor.

En condiciones normales el TNFR disminuye la magnitud de la respuesta producida por una hormona inflamatoria llamada Factor de Necrosis Tumoral (TNF); al estar el TNFR alterado el TNF actúa de forma mucho más intensa a como debería hacerlo.

Una infección, un traumatismo o el estrés psicológico pueden desencadenar brotes de la enfermedad. La relación entre el TRAPS y la amiloidosis se puede deber tanto a factores genéticos como a la inflamación crónica.

### **¿Es una enfermedad hereditaria?**

EL TRAPS tiene un patrón de herencia dominante, lo que significa que puede darse en más de un miembro de cada generación de una familia. La disminución progresiva de la tasa de endogamia (matrimonio entre miembros de una misma familia) que existía en algunas zonas ha reducido la posibilidad de que se den casos múltiples.

El gen responsable del TRAPS ha sido identificado en el cromosoma 12 (región 12p13). Las mutaciones de este gen producen un receptor del TNF anormal, que no se libera como debe durante la respuesta inflamatoria mediada por el TNF. A día de hoy se han identificado 33 mutaciones diferentes de este gen.

### **¿Por qué ha tenido mi hijo la enfermedad? ¿Se puede prevenir?**

El niño puede heredar la enfermedad de uno de sus padres o tener una “mutación de novo”. La persona con la mutación puede o no mostrar síntomas del TRAPS. La enfermedad no puede prevenirse en la actualidad.

### **¿Es contagiosa?**

El TRAPS no es una enfermedad contagiosa. Sólo los sujetos con la alteración genética pueden desarrollar la enfermedad.

### **¿Cuáles son los síntomas más habituales?**

Los síntomas principales son ataques recurrentes de fiebre que duran típicamente 2 ó 3 semanas y que se asocian a escalofríos y a dolor muscular en el tronco y en los brazos. El

exantema (erupción cutánea) típico es rojo y doloroso, ya que la piel y los músculos subyacentes (que están debajo de la erupción) están inflamados.

Al inicio de los brotes la mayoría de los pacientes experimentan calambres musculares dolorosos que aumentan progresivamente de intensidad y se desplazan a otras partes de los miembros (migración distal). Posteriormente aparece la erupción. También es frecuente que se quejen de dolor abdominal difuso con náuseas y vómitos. La conjuntivitis y la tumefacción periorbitaria son bastante características del TRAPS, aunque también están presente en otras enfermedades (alergias).

El TRAPS puede tener otras presentaciones clínicas aparte de la forma típica, con una mayor o menor duración de los brotes. También se han descrito casos de dolor torácico producido por inflamación de la membrana que envuelve a los pulmones (pleura) o al corazón (pericardio).

La amiloidosis es la complicación más grave del TRAPS, aunque sólo se produce en una minoría de casos. Se manifiesta por la aparición de grandes cantidades de proteínas en la orina y la progresión a una insuficiencia renal.

### **¿Es la enfermedad igual en todos los niños?**

La presentación del TRAPS varía de un paciente a otro, sobre todo en la duración tanto de los ataques como de los períodos sin síntomas. La combinación de los síntomas principales también es variable. Estas diferencias pueden ser explicadas en parte por factores genéticos.

### **¿Cómo se diagnostica?**

Un médico con experiencia sospecha el TRAPS por los síntomas clínicos y la historia familiar.

Los análisis de sangre repetidos durante los ataques son útiles para detectar la inflamación. El diagnóstico sólo se confirma por la demostración de mutaciones en el estudio genético.

El diagnóstico diferencial es con otras enfermedades que producen fiebre recurrente, especialmente la Fiebre Mediterránea Familiar y el síndrome Hiper IgD.

### **¿Cuál es su tratamiento?**

En la actualidad ningún tratamiento puede prevenir o curar la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden aliviar los síntomas durante los ataques. Los esteroides a altas dosis son a menudo efectivos, pero su uso prolongado tiene importantes efectos secundarios. En algunos pacientes el bloqueo selectivo del TNF al principio de un brote ha demostrado buenos resultados.

### **¿Cuánto tiempo debe durar el tratamiento?**

Dado que ningún medicamento previene los brotes de la enfermedad la duración del tratamiento se limita a la duración de los síntomas.

### **¿Cuánto tiempo dura la enfermedad?**

La evolución del TRAPS consiste en brotes repetidos de manera irregular a lo largo de la vida del individuo.

### **¿Cuál es su pronóstico?**

Sólo una pequeña minoría de pacientes, aquellos con amiloidosis secundaria, tienen mal pronóstico. El riesgo de desarrollar esta complicación que puede llevar a la insuficiencia renal es difícil de determinar, ya que depende tanto de factores genéticos como ambientales. En la actualidad se desconoce si se puede evitar la aparición de amiloidosis.

### **¿Tiene cura?**

En la actualidad se desconoce si es posible curarse, pero no se descarta. La modificación de la estructura del TNFR inducida genéticamente no siempre altera su función. De hecho, si se interrumpiese la exposición a los agentes que pueden desencadenar la enfermedad se conseguiría una remisión mantenida.

### **SÍNDROME HIPER IGD (SHID)**

**Sinónimos:** MAPS (Mevalonate kinase Associated Periodic fever Syndrome), Síndrome Febril Periódico asociado a la Mevalonato Quinasa, o HIDS (Hyper IgD Syndrome).

### **¿Qué es?**

El SHID o, más correctamente MAPS, es un síndrome febril periódico hereditario. Los pacientes tienen ataques repetidos de fiebre alta, exantemas (erupciones cutáneas), aumento del tamaño de los ganglios linfáticos del cuello, vómitos, dolor abdominal y diarrea. La forma más severa de MAPS es una enfermedad muy rara que se halla presente al nacimiento y que se llama aciduria mevalónica.

Los pacientes con aciduria mevalónica tienen graves episodios de fiebre, así como retraso del crecimiento y secuelas neurológicas. Las formas más leves de MAPS, a las que nos referimos a continuación, son conocidas como Síndrome Hiper IgD (SHID). Este nombre hace referencia a la presencia en la sangre de la mayoría de los pacientes afectados de niveles altos de una proteína llamada inmunoglobulina D (IgD).

### **¿Cómo es de frecuente?**

EL MAPS es una enfermedad rara. Hasta el momento se han descrito unos 200 pacientes en todo el mundo. La mayoría de estos tienen la forma leve (SHID). Esta forma es más común en Europa Occidental, sobre todo en Francia y Holanda, aunque ha sido descrito en pacientes de otras razas.

Los niños y las niñas se afectan con igual frecuencia. Los síntomas suelen comenzar en la primera infancia, sobre todo durante el primer año de vida.

### **¿Cuál es la causa de la enfermedad?**

El MAPS es un error congénito del metabolismo de causa genética. El gen afectado se llama MVK. Cada gen contiene las instrucciones para la formación de una proteína específica; en el caso de MVK es la llamada mevalonato quinasa. Esta proteína facilita una reacción química en el cuerpo, la transformación de un compuesto llamado mevalonato a otro llamado fosfomevalonato. Este es uno de los pasos iniciales en la producción de un grupo importante de moléculas en nuestro cuerpo, entre las que se encuentra el colesterol.

Las enzimas genéticamente defectuosas afectan al metabolismo de nuestro cuerpo y causan enfermedades que se conocen como errores congénitos del metabolismo. La

gravidad de la enfermedad está relacionada con la severidad del déficit de la enzima. En la forma leve (SHID) la actividad enzimática es el 1-10% de lo normal.

A pesar de las investigaciones existentes desconocemos cómo la falta de mevalonato quinasa produce fiebre e inflamación. Durante los ataques hay una inflamación generalizada, como si el cuerpo estuviera combatiendo una infección grave.

Esta inflamación produce fiebre, pérdida de apetito y malestar, así como un aumento del número de leucocitos, de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR) en la sangre. Dado que no hay una infección responsable de esta inflamación el MAPS se considera una enfermedad autoinflamatoria.

Se desconoce cómo un defecto genético que está presente todo el tiempo origina una enfermedad que se manifiesta sólo durante los ataques de fiebre. Estos pueden aparecer espontáneamente o ser provocados por tensión emocional, infecciones sin importancia y, de forma muy típica, por las vacunaciones de la infancia.

Las mujeres con MAPS pueden tener ataques desencadenados por el ciclo menstrual. Cuando están embarazadas tienden a tener menos síntomas.

### **¿Es una enfermedad hereditaria?**

Como ocurre con casi todos los genes humanos, todas las células del organismo tienen 2 copias de MVK. Una copia es heredada de la madre, la otra del padre. La fiebre periódica sólo aparece cuando ambas copias de MVK están dañadas. Esto es conocido como herencia autosómica recesiva. Tanto la madre como el padre tienen una copia defectuosa del gen MVK y, aunque ellos están sanos, pueden pasar los genes dañados a sus hijos.

Cada hijo de esta pareja tiene el 50% de posibilidades de ser un portador sano (transmitir la enfermedad sin padecerla) y un 25% de desarrollar MAPS.

Los hijos de los pacientes sólo serán portadores sanos, a no ser que sus parejas también tengan una copia dañada del gen. Las posibilidades de que ambos miembros de una pareja lleven un gen defectuoso aumenta cuando entre ellos existe relación de parentesco (consanguinidad).

### **¿Es contagiosa?**

El MAPS no es contagioso.

### **¿Cuáles son los síntomas más habituales?**

Los ataques de fiebre duran de 5 a 7 días, y se repiten cada 2-12 semanas. Los ataques empiezan de forma brusca, habitualmente con escalofríos, palidez o incluso cianosis de los labios, dedos de las manos y de los pies, sensación de frío y, ocasionalmente, convulsiones febriles.

También es frecuente que se quejen de dolor de cabeza, dolor abdominal, pérdida de apetito, y malestar. La mayoría presenta, asimismo, náuseas, vómitos y/o diarrea. Puede haber exantemas (erupciones cutáneas), llagas dolorosas en la boca y dolores articulares; el hallazgo más llamativo, sin embargo, es el aumento del tamaño de los ganglios linfáticos del cuello y de otras regiones.

### **¿Es la enfermedad igual en todos los niños?**

Dependiendo de cuál sea la mutación la enfermedad puede ser leve (SHIDS) o muy grave (aciuduria mevalónica). Dentro de una misma familia la gravedad de la enfermedad puede diferir entre los distintos miembros afectados.

### **¿Cómo se diagnostica?**

La enfermedad se sospecha en base a sus manifestaciones clínicas. Aunque también se conoce como Síndrome Hiper IgD los niveles de IgD pueden ser normales, sobre todo en los niños más pequeños.

El diagnóstico se puede sospechar realizando una cromatografía (un tipo de análisis muy especial) en una muestra de orina recogida durante un ataque febril. Los niños con la enfermedad tienen aumento de los niveles de ácido mevalónico. En estos niños se puede medir la actividad de la mevalonato quinasa en células sanguíneas, aunque esta prueba sólo está disponible en centros muy determinados. El estudio genético puede hacerse con fines de investigación.

### **¿Qué análisis o qué pruebas son útiles?**

Los análisis pueden demostrar una elevación de los reactantes inflamatorios (VSG y PCR) durante los ataques. Los niveles de IgD (una inmunoglobulina circulante) en suero están con frecuencia elevados, aunque pueden ser normales en los primeros estadios de la enfermedad.

### **¿Tiene cura?**

EL MAPS no tiene cura, ni se dispone de un tratamiento efectivo que prevenga los ataques. Sin embargo, se están realizando investigaciones para encontrar una terapia efectiva y segura.

### **¿Cuál es su tratamiento?**

Algunos pacientes han mejorado con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o con prednisona. Los efectos de los agentes anti-TNF y de la simvastatina, un fármaco que disminuye los niveles de colesterol, están siendo investigados en la actualidad.

### **¿Cuánto tiempo dura la enfermedad?**

EL MAPS es una alteración que dura toda la vida.

### **¿Cuál es el pronóstico de la enfermedad?**

La forma leve (SHID) tiende a disminuir su gravedad con la edad en muchos pacientes. Otros pueden desarrollar artritis, pero el SHIDS no produce secuelas en ningún órgano.

### **CINCA (Chronic Inflammatory Neurological Cutaneous Articular Syndrome)**

**Sinónimos:** Síndrome Inflamatorio Crónico Neurológico, Cutáneo y Articular. NOMID (Neonatal Onset Multisystemic Disease, o Enfermedad Multisistémica de inicio neonatal) en Norteamérica.

### **¿Qué es?**

El CINCA es un síndrome febril recurrente poco frecuente. El síntoma más frecuente es un exantema cutáneo (erupción) observado en el momento del nacimiento o durante las

primeras semanas de vida. El nombre CINCA significa que la enfermedad está presente en la infancia, que hay manifestaciones neurológicas como meningitis crónica, y que la afectación articular es uno de los síntomas más importantes. Otras enfermedades que producen síntomas en edades más tardías, el Síndrome de Muckle-Wells (MWS) y la Urticaria Familiar por Frío (FCU o Familiar Cold Urticaria), se hallan relacionados con el CINCA, ya que la alteración genética ha sido identificada en el mismo gen.

### **¿Cómo es de frecuente?**

El CINCA es una enfermedad muy rara. Probablemente se han descrito menos de 100 casos en todo el mundo. La enfermedad se manifiesta con lesiones cutáneas presentes al nacimiento en la mayoría de los casos. Su frecuencia es la misma en niños que en niñas. Tampoco tiene una preferencia racial (se ha descrito en caucásicos, negros, y asiáticos) ni estacional.

### **¿Cuál es la causa de la enfermedad?**

La causa del CINCA es genética. En la mitad de los casos se puede encontrar una mutación en un gen conocido como CIAS1 (Cryopyrin Inflammatory Associated Syndrome number one), o Síndrome Inflamatorio asociado a la Criopirina número 1. Este gen se localiza en el cromosoma 1 y contiene la información necesaria para fabricar una proteína llamada criopirina. La modificación de este gen es responsable de una alteración de la respuesta inflamatoria del organismo, aunque el mecanismo exacto de esta alteración todavía es desconocido. No se ha identificado ningún desencadenante para los brotes del CINCA.

### **¿Es una enfermedad hereditaria?**

La mayoría de las veces no hay otros miembros de la familia afectados por el CINCA. En el CINCA el gen se afecta en el momento de la concepción (mutación de novo). Si los padres no tienen ninguna mutación no hay más riesgo que el derivado del azar de tener otro hijo con CINCA. Por el contrario, cuando un paciente con CINCA se plantea tener hijos debe saber que el riesgo de transmitir la enfermedad a su hijo es del 50%. En los casos en los que no se detecta mutación el riesgo genético es similar.

### **¿Por qué ha tenido mi hijo la enfermedad? ¿Se puede prevenir?**

El CINCA es una enfermedad genética. Si los padres con un hijo afectado de CINCA quieren tener otro niño está justificado el solicitar consejo genético, aunque para poder realizar el diagnóstico prenatal es necesario que alguno de los padres presente la mutación genética. Hoy día no es posible detectar el CINCA mediante ecografías realizadas durante el embarazo.

### **¿Es contagiosa?**

El CINCA no es contagioso.

### **¿Cuáles son los síntomas más habituales?**

Alrededor de la mitad de los niños con CINCA nacen prematuramente. A menudo parece que tienen una infección aunque nunca se encuentra un germen. El primer síntoma de la

enfermedad es un exantema cutáneo que recuerda a una urticaria, aunque no produce picazón. La intensidad del exantema fluctúa durante el día. El segundo síntoma es la afectación de las articulaciones, que en ocasiones consiste en una tumefacción articular transitoria que no produce deformidad. En algunas formas graves (menos del 50%) puede verse un crecimiento excesivo del cartílago de crecimiento, de la epífisis (extremo del hueso) o de la rótula, lo que produce una deformidad articular y alteraciones en las radiografías.

El tercer componente de la enfermedad es el neurológico. Es característico que los pacientes refieran dolores de cabeza crónicos como resultado de la existencia de una inflamación meníngea crónica. Es frecuente que el cráneo esté ligeramente aumentado de tamaño, o que se produzca un retraso en el cierre de la fontanela anterior. También existe un aumento de la presión intracraneal que probablemente contribuya a los dolores de cabeza. Con el tiempo se pueden producir alteraciones oculares y disminución de la visión, producidas por la inflamación crónica y el edema de papila. Asimismo, es frecuente que exista un grado variable de sordera neurosensorial. El CINCA también produce un retraso del crecimiento progresivo y alteraciones de las extremidades. Así, los niños mayores tienen unas manos cortas y gruesas, con los dedos de las manos y de los pies “en palillo de tambor” (la última falange es muy gruesa y la uña tiene un aspecto “en vidrio de reloj”).

#### **¿Es la enfermedad igual en todos los niños?**

No, la enfermedad varía desde formas muy leves a muy graves. Alrededor de un 10% de los pacientes no tienen afectación meníngea, mientras que menos del 50% tiene una afectación articular grave.

#### **¿Cómo se diagnostica?**

El CINCA se sospecha por los síntomas clínicos y se confirma con el estudio genético. La alteración genética, sin embargo, sólo está presente en la mitad de los casos; la otra mitad probablemente es producida por anomalías genéticas todavía no conocidas.

#### **¿Tiene cura?**

El CINCA no puede curarse. Tampoco se pueden prevenir los ataques, aunque el tratamiento sintomático puede reducir la inflamación y el dolor. Investigaciones recientes han identificado nuevos fármacos que están siendo analizados en la actualidad.

#### **¿Cuál es su tratamiento?**

El tratamiento del CINCA no es curativo sino sintomático, para lo que se usan antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, y analgésicos. Los ensayos con agentes anti-TNF como el etanercept han obtenido unos resultados muy variables. La rehabilitación física es extremadamente importante cuando existe deformidad articular; con el tiempo puede resultar necesario la utilización de férulas y de ayudas para la deambulación. En ocasiones las deformidades son de tal gravedad que precisan cirugía ortopédica. Otras complicaciones tienen tratamientos especiales. Así, la sordera puede tratarse con audífonos, mientras que en aquellos niños en los que existe pérdida de visión por depósitos corneales se puede valorar la realización de un trasplante de córnea.

### **¿Cuánto tiempo dura la enfermedad?**

El CINCA es una enfermedad genética y dura por lo tanto toda la vida.

### **¿Cuál es el pronóstico de la enfermedad?**

Los niños con CINCA pueden tener alteraciones del crecimiento durante el curso de la enfermedad. Su pronóstico funcional depende de la severidad de la afectación articular, mientras que el pronóstico a largo plazo también depende de la gravedad de la meningitis crónica. Las lesiones cerebrales pueden estar relacionadas con los raros casos de fallecimiento descritos en pacientes con CINCA.

### **SÍNDROME de MUCKLE-WELLS (MWS) y URTICARIA FAMILIAR por FRÍO (FCU)**

Otras dos enfermedades propias de niños mayores o adultos, MWS y FCU, se producen por mutaciones del mismo gen que el CINCA; como en éste, en alrededor de la mitad de los casos no hay mutaciones en el gen CIAS1. Unos 10 laboratorios en Europa y EE.UU. están investigando estas enfermedades en 2003.

A diferencia de lo que sucede en el CINCA, tanto en el MWS como la FCU es frecuente que varios miembros de una misma familia tengan la enfermedad. Su herencia es autosómica (es decir aparece tanto en mujeres como en hombres) dominante (uno de los padres está afectado).

### **SINDROMES FEBRILES SIN ALTERACIONES GENETICAS CONOCIDAS SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA, AFTAS, FARINGITIS Y ADENITIS o Síndrome PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Pharyngitis, Adenitis) Sinónimos: Síndrome de Marshall**

#### **¿Qué es?**

EL PFAPA es la abreviatura en inglés de Síndrome de Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis cervical. Esta enfermedad se caracteriza por ataques de fiebre recurrente de inicio en la infancia temprana (entre los 2 y 4 años). Es una enfermedad benigna pero que tiene un curso crónico, con tendencia a mejorar a lo largo del tiempo. Esta entidad fue reconocida por primera vez en 1987 y denominada síndrome de Marshall.

#### **¿Cómo es de frecuente?**

La frecuencia del PFAPA es desconocida, pero la enfermedad parece ser más frecuente de lo que se piensa.

#### **¿Cuál es la causa de la enfermedad?**

En la actualidad se desconoce la causa exacta de la enfermedad. Durante los períodos febriles el sistema inmune (sistema de defensa contra las infecciones) de los niños con la enfermedad se activa. Esta activación produce una respuesta inflamatoria autolimitada (se quita sola), con fiebre e inflamación de la boca o del cuello. Entre los episodios no existen signos de inflamación, sin que durante los episodios pueda aislarse ningún agente infeccioso.

### **¿Es una enfermedad hereditaria?**

De manera excepcional se han descrito casos en una misma familia, aunque no se han encontrado causas genéticas hasta el momento.

### **¿Es contagiosa?**

El síndrome PFAPA no es una enfermedad ni infecciosa ni contagiosa, incluso en el caso de que algún agente infeccioso pudiera tener alguna relación con el mismo.

### **¿Cuáles son los síntomas más habituales?**

El síntoma principal es la fiebre recurrente acompañada de dolor de garganta, llagas en la boca y/o aumento de tamaño de los ganglios cervicales. Los episodios febriles se presentan de forma brusca y duran poco, habitualmente de 3 a 6 días. Durante los episodios el niño aparece muy enfermo y se queja de al menos uno de los tres síntomas descritos anteriormente. Los episodios febriles se repiten cada pocas semanas. En los períodos que transcurren entre los episodios el niño no tiene ningún síntoma y su actividad es normal. El desarrollo del niño, que parece completamente sano entre los episodios, es absolutamente normal.

### **¿Es la enfermedad igual en todos los niños?**

Los síntomas anteriormente descritos se encuentran en todos los niños afectados. Sin embargo, algunos niños pueden tener formas más leves de la enfermedad, mientras que otros pueden presentar más síntomas, como malestar general, dolores articulares, dolor abdominal, dolor de cabeza, vómitos, diarrea o tos.

### **¿Cómo se diagnostica?**

No hay ningún análisis o prueba de imagen específica para el PFAPA. La enfermedad se diagnostica por su presentación clínica. Para confirmar el diagnóstico es necesario excluir otras enfermedades que se presentan con síntomas similares.

### **¿Qué análisis o qué pruebas son útiles?**

Son útiles la velocidad de sedimentación globular (VSG) o la proteína C reactiva (PCR), que miden el grado de inflamación y que se elevan durante los ataques.

### **¿Tiene cura?**

No hay tratamiento específico para curar el síndrome PFAPA. El objetivo del tratamiento es controlar los síntomas durante los episodios febriles. En la mayoría de los casos la enfermedad desaparece espontáneamente con el tiempo.

### **¿Cuál es su tratamiento?**

Los síntomas no suelen responder al paracetamol o a los antiinflamatorios no esteroideos. En cambio, una sola dosis de prednisona dada al inicio de los síntomas ha demostrado acortar su duración; desafortunadamente, el intervalo de tiempo que transcurre entre los episodios también se puede acortar con este tratamiento. En algunos pacientes se puede valorar el realizar una amigdalectomía.

### **¿Cuál es el pronóstico de la enfermedad?**

a enfermedad puede durar unos pocos años, ya que con el tiempo el intervalo entre los episodios de fiebre se incrementa para, finalmente, desaparecer. A largo plazo, por tanto, el PFAPA es autolimitado desapareciendo generalmente antes de la edad adulta. Los pacientes con PFAPA no desarrollan daño renal a pesar de que su evolución sea larga. El crecimiento y el desarrollo del niño habitualmente tampoco se ven afectados.