

Fiebre Recurrente

Dra. María Isabel González Sánchez
Sección de Pediatría Hospitalaria. Hospital Gregorio Marañón
Fecha de publicación: junio 2020

1.- Introducción

2.- Inmunodeficiencias Primarias

- Clasificación.
- ¿Cuándo debemos sospechar una Inmunodeficiencia Primaria?
- Pruebas diagnósticas.
- Neutropenia cíclica.

3.- Enfermedades Autoinflamatorias

- Etiopatogenia: ¿Qué es un inflamasoma?
- Clasificación.
- Fiebre periódica de base genética no conocida: Síndrome de PFAPA.
- Síndromes hereditarios de fiebre periódica:
 - Fiebre Mediterránea Familiar.
 - Síndrome de Hiper-IgD
 - Síndrome periódico asociado al receptor del Factor de Necrosis Tumoral.
 - Síndromes autoinflamatorios asociados a criopirinas.
- Diagnóstico de sospecha y signos de alarma para las Enfermedades Autoinflamatorias.
- ¿A quiénes debemos solicitar el estudio genético?
- Consideraciones sobre el tratamiento de los síndromes hereditarios de fiebre recurrente.

4.- Características diferenciales entre las enfermedades que cursan con fiebre recurrente

1. Introducción

La fiebre recurrente es un problema relativamente frecuente en la infancia. En la mayoría de los casos es sencillo establecer su etiología, generalmente asociada a procesos infecciosos banales. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de casos estos episodios se deben a procesos de causa no infecciosa a menudo de complejo diagnóstico.

Cuando la fiebre se prolonga o recurre en el tiempo, es preciso realizar un diagnóstico diferencial amplio y excluir infecciones poco habituales (brucelosis, borrelia, infecciones por micobacterias, malaria en niños procedentes de zonas endémicas), neoplasias, enfermedades

autoinmunes, inmunodeficiencias (ID) primarias o secundarias, y enfermedades autoinflamatorias (EA).

Se define inmunodeficiencia como una alteración de los mecanismos implicados en la respuesta inmunológica (por lo que se incluirían las EA). Es fundamental diferenciar a los pacientes afectados de ID primaria susceptibles de padecer infecciones de aquéllas que tienen una EA y desarrollan episodios de inflamación sistémica y fiebre sin una etiología infecciosa, tumoral o autoinmune conocida. Mientras que las ID primarias son producidas por un “defecto” inmunológico, las EA y las enfermedades autoinmunes se deben a una “mala regulación” o disregulación de la inmunidad innata o de la inmunidad adquirida respectivamente (1,2).

Cuando un niño presenta episodios repetidos de fiebre se deben descartar, en primer lugar procesos virales autolimitados de repetición. Es importante, por tanto, conocer la normalidad y la frecuencia de los procesos infecciosos en los niños, que pueden llegar en la primera infancia hasta 12 episodios al año. Una vez descartada esta posibilidad, un pequeño porcentaje de niños tendrá como procesos más frecuentes, una enfermedad autoinmune, una inmunodeficiencia o una neoplasia (3).

2. Inmunodeficiencias primarias (IDP)

Son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Los pacientes con IDP generalmente son susceptibles a infecciones de gravedad variable y que pueden ser fatales o dejar secuelas importantes(4). Cada día aparecen más ejemplos de IDP en los cuales existe susceptibilidad selectiva a patógenos únicos, lo que nos lleva a estar más alerta de la existencia de estas enfermedades (4,5).

Clasificación de las IDP (en cada grupo se especifican los cuadros más representativos):

Inmunodeficiencias combinadas de células T y B:

- Inmunodeficiencia combinada grave.
- Síndrome de Omenn.

Déficit predominante de anticuerpos:

- Inmunodeficiencia común variable
- Déficit de IgA
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (E. Bruton).
- Síndrome de hiper-IgM.

Otras inmunodeficiencias bien definidas:

- Síndrome de DiGeorge, Síndrome de Wiskott-Aldrich.

Disregulación inmune:

- Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)
- Síndrome de disregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía (IPEX)

Defectos del número y/o función fagocítica:

- Enfermedad granulomatosa crónica.

- Neutropenia cíclica.
- Neutropenia congénita grave.
- Síndrome de Chediak-Higashi.

Defectos de la inmunidad innata:

- Mutación del gen NEMO.
- Déficit de IRAK-4.
- Déficit de Myd-88.

Defectos del complemento:

- Déficit de C2,C3,C4,C9, properdina.

Enfermedades autoinflamatorias:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF).
- Síndrome hiper-IgD (HIDS).
- Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)
- Criopirinopatías.

¿Cuándo debemos sospechar una IDP?

Antes de iniciar el despistaje de inmunodeficiencia debemos estar seguros de que el paciente presenta un patrón anormal de infecciones, bien en número, localización o gravedad.

Los signos de alarma que nos deben hacer sospechar la posibilidad de una IDP se recogen en el siguiente listado:

1. 8 o más otitis media agudas en 1 año.
2. 2 o más sinusitis graves en 1 año.
3. 2 o más meses con antibióticos con escasos resultados.
4. 2 o más neumonías (confirmadas radiológicamente) en 1 año.
5. Retraso pondoestatural.
6. Abscesos cutáneos profundos o viscerales recurrentes.
7. Muguet o candidiasis cutánea en > 1 año de edad.
8. Necesidad habitual de ATB iv para curación de infecciones.
9. 2 o más infecciones graves.
10. Antecedentes familiares de IDP o infecciones recurrentes.
11. Fenómenos autoinmunes frecuentes.
12. Rasgos dismórficos asociados a infecciones frecuentes.
13. Infecciones postvacunales tras vacunas de virus vivos.
14. Retraso de más de 4 semanas en la caída del cordón umbilical.
15. IgE >2.000 UI/L sin otra causa aparente (sobre todo con infecciones cutáneas o respiratorias graves o recurrentes).
16. Fiebre recurrente o persistente.
17. Bronquiectasias sin causa aparente
18. Microorganismos comunes producen clínica grave o infecciones recurrentes o complicaciones poco habituales.



Pruebas diagnósticas

La gran mayoría de las IDP pueden orientarse con una adecuada anamnesis, exploración física, un hemograma (nos permite descartar leucopenia, linfopenia, trombopenia) y una determinación de inmunoglobulinas (siendo imprescindible comparar los valores obtenidos con los de normalidad de cada grupo etario).

La exploración física debe ser exhaustiva, valorando el estado nutricional, secuelas de infecciones previas y buscar algunos signos claves como presencia o ausencia de cadenas ganglionares, amígdalas, hepatoesplenomegalia, etc, pudiendo en ciertos casos orientar hacia una IDP específica ([Tabla 1](#)).

Tabla 1. Hallazgos en la exploración física que orientan hacia determinadas IDP.

HALLAZGO	IDP
Eccema, Petequias	Síndrome de Wiskott-Aldrich
Telangiectasias (conjuntiva, pabellón auricular)	Ataxia-telangiectasia
Fenotipo peculiar (implantación baja pabellones auriculares, úvula bífida) cardiopatía congénita e hipocalcemia	Síndrome de DiGeorge
Gingivitis, enfermedad periodontal	Alteraciones de la fagocitosis
Eccema desde el nacimiento (palmas, plantas)	Síndrome de Omenn
Albinismo, nistagmus, fotofobia	Síndrome de Chediak-Higashi
Abscesos cutáneos, retraso caída de dentición primaria	Síndrome hiper IgE, defectos de la quimiotaxis (déficit de CD11)

Por otra parte, como vemos en la siguiente tabla ([Tabla 2](#)), la edad de inicio de los síntomas, el tipo de infecciones y clínica asociada, así como el tipo de patógenos aislados nos puede orientar hacia un grupo de IDP, aunque realmente existen multitud de trastornos dentro de cada subgrupo.

Tabla 2. Signos clínicos que nos pueden orientar hacia un grupo u otro de IDP

	IDP Predominantemente de anticuerpos	Deficiente de células T-combinadas	Deficiencia del sistema fagocítico
Frecuencia	50-60%	15-20%	18-20%
Edad de comienzo	6-12 meses	Desde nacimiento	Desde nacimiento
Clínica	Infecciones respiratorias (bronquiectasias) cuadro malabsortivo, enfermedades autoinmunes	Infecciones graves, recurrentes, fallo de medro, diarrea prolongada, candidiasis, neumonías intersticiales	Abscesos cutáneos, adenitis, celulitis, abscesos/granulomas viscerales, Sepsis, neumonía, osteomielitis
Patógenos	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Hib S aureus</i> , <i>S pyogenes</i> , <i>pseudomonas</i> , <i>G. Lamblia</i> , enterovirus	<i>P. jirovecci</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cándida</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Hib</i> , <i>S. aureus</i> , VEB, CMV, VHS	<i>S.aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomona</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Cándida</i> , <i>Aspergillus</i>



Otras manifestaciones clínicas	Meningoencefalitis (enterovirus) Neoplasias (linfomas)	Neoplasias linforeticulares, úlceras orales y rectales, anomalías faciales o esqueléticas, telangiectasias	Lupus discoide, aftas orales
---------------------------------------	-----------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------

Los estudios que se deben realizar en caso de sospecha de IDP se recogen en la siguiente tabla (Tabla 3), pudiéndose realizar muchos de ellos en Atención Primaria y reservándose algunos, como el test de oxidación por citometría de flujo, para unidades especializadas. En caso de sospecha elevada sin un diagnóstico definitivo, podría ser necesario pruebas adicionales tales como estudios funcionales o moleculares.

Tabla 3. Estudios de laboratorio en caso de sospecha de IDP.

SOSPECHA ALTERACIÓN	ESTUDIOS ESPECÍFICOS
Linfopenia, neutropenia, trombopenia, leucocitosis, inmunidad humoral	<ul style="list-style-type: none"> Hemograma y fórmula leucocitaria Inmunoglobulinas G, A M, E y subclases IgG Respuesta frente a antígenos protéicos: tétanos/difteria Respuesta frente a antígenos polisacáridos: neumococos Isohemaglutininas del grupo sanguínea Antiestreptolisinas Linfocitos B
Inmunidad celular	<ul style="list-style-type: none"> Linfocitos T: CD3+CD4+, CD3+CD8, índice CD4/CD8 Linfocitos B: CD19/CD20 Natural Killer: CD56+ Respuesta a mitógenos/antígenos
Defecto en la capacidad oxidativa de granulocitos	<ul style="list-style-type: none"> Test de oxidación por citometría de flujo
Déficit de complemento	<ul style="list-style-type: none"> CH50 y AP50

Neutropenia cíclica

De entre las IDP la neutropenia cíclica, por su característica manifestación como un cuadro de fiebre periódica, merece especial consideración. Es un síndrome neutropénico que, aunque puede aparecer de forma esporádica, suele heredarse de forma AD, asociándose a la mutación del gen ELANE, localizado en el cromosoma 19p. Esta mutación ocasiona la interrupción periódica de la producción celular mieloide en la médula ósea (2).

El cuadro clínico típico se caracteriza por episodios de fiebre recurrente (5-7 días) habitualmente cada 3 semanas, con úlceras orales e inflamación orofaríngea, desde el primer año de vida. Estos cuadros suelen acompañarse de neutropenia <200/ul de 3-5 días de duración. La bacteriemia es rara pero pueden cursar como neumonías, abscesos dentarios, gingivitis,

amigdalitis, e incluso peritonitis o necrosis intestinal. Entre los episodios, los individuos se encuentran asintomáticos, las cifras de neutrófilos se normalizan y el desarrollo es normal.

Para llegar al diagnóstico se requiere la realización de hemogramas seriados al menos tres veces por semana, durante cuatro a seis semanas, para confirmar el patrón cíclico.

El tratamiento con factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) es eficaz, tanto para minimizar las infecciones, como para acortar los ciclos de neutropenia.

3. Enfermedades autoinflamatorias (EA)

Son entidades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes, a veces persistentes, de inflamación sistémica con fiebre, sin etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune. Todas ellas tienen en común una alteración de la inmunidad innata que conlleva disfunción del sistema inflamatorio, a nivel del inflamasoma.

Etiopatogenia

El inflamasoma es un complejo multiproteico, localizado en el citosol de macrófagos y neutrófilos, no delimitado por ninguna membrana, y dinámico en la medida en que sus componentes se ensamblan y desensamblan en función de la presencia o ausencia de determinados estímulos (infecciones, estrés, vacunación...). El objetivo final del inflamasoma es la generación de la forma activa de la caspasa-1, que dará lugar a la síntesis de las formas activas de diferentes citosinas inflamatorias, incluyendo la IL-1beta, la IL-18 y la IL-33 (6).

En los últimos años se ha demostrado que la gran mayoría de proteínas involucradas en la fisiopatología de las enfermedades autoinflamatorias (EA) son componentes constitutivos del inflamasoma (por ejemplo, criopirina) o bien son reguladores del mismo (pirina, PSTPIP1, mevalonato kinasa).

La IL-1beta es un potente mediador soluble de inflamación aguda induciendo fiebre y produciendo un aumento de otras citosinas como la IL-6, la cual a su vez estimula la síntesis de proteínas de fase aguda del hígado, favoreciendo leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis y aumento de reactantes de fase aguda.

En definitiva, en las EA existen datos clínicos y analíticos de inflamación aguda, sin que sea posible demostrar la presencia de agentes infecciosos o autoanticuerpos. En general, todas ellas tienen una excelente respuesta a los fármacos que bloquean la IL-1, lo que apoya la fisiopatología de estas entidades.

Clasificación de las EA.

A/ Fiebre periódica de base genética no conocida: Síndrome PFAPA

B/ Síndromes hereditarios de fiebre periódica

- Fiebre Mediterránea Familiar.
- Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D.
- Síndrome periódico asociado al receptor del Factor de Necrosis Tumoral.
- Síndromes autoinflamatorios asociados a criopirina.

Síndrome de PFAPA

Es el acrónimo de PF (periodic fever); A (aphtous stomatitis); P (pharyngitis); A (adenopathy).

Se caracteriza por episodios de fiebre alta, de 3-6 días de duración y con una regularidad muy fija (28 días, intervalo 3-8 semanas), acompañados de aftas orales, adenopatías cervicales y faringoamigdalitis. Se han descrito, sin embargo, otros síntomas asociados con una frecuencia variable según la serie consultada.

Los brotes suelen empezar entre los dos y cinco años.

El diagnóstico es clínico. No se ha descrito ninguna mutación genética asociada.

Además de la etiología infecciosa, hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades, especialmente con la neutropenia cíclica que también tiene una periodicidad muy regular, pero suele debutar antes del año de edad y se constata una neutropenia en la analítica, lo que supone una susceptibilidad a las infecciones.

Criterios diagnósticos para el síndrome de PFAPA:

1. Fiebre periódica de comienzo precoz (habitualmente antes de los cinco años).
2. Síntomas y signos acompañantes, en ausencia de infección de la vía aérea superior, con al menos uno de los siguientes signos:
 - Estomatitis aftosa o aftas orales.
 - Adenitis cervical.
 - Faringitis con o sin amigdalitis exudativa.
3. Exclusión de neutropenia cíclica.
4. Completamente asintomático entre los episodios.
5. Crecimiento y desarrollo normales.

El **tratamiento** de elección de PFAPA son los corticoides sistémicos en dosis de 1-2 mg/kg dosis única (máximo 60 mg) al inicio de la fiebre. En un 25-30% de los pacientes además pueden reducir el intervalo entre los brotes.

Otras alternativas son cimetidina y colchicina, aunque existe menor experiencia. Se han descrito algunos casos con respuesta satisfactoria a cimetidina a dosis de 20-40 mg/kg/día repartidos en dos dosis para prevenir recurrencias; en caso de eficacia se recomienda mantener 6 meses de forma continuada y luego suspender.

Los antibióticos y los AINES son ineficaces.

Algunos estudios aleatorizados han demostrado que la amigdalectomía podría ser un tratamiento eficaz (evidencia IA), que se propone cuando los corticoides no son capaces de controlar los síntomas, o si se acortan excesivamente los intervalos libres de síntomas (65% de eficacia).

El **pronóstico** del PFAPA es excelente. Es una enfermedad benigna y autolimitada. Generalmente desaparece tras un período de seis años (habitualmente a los diez años). En algunos casos los síntomas se hacen menos intensos y menos frecuentes con el paso del tiempo pero sin llegar a desaparecer, habiéndose reportado duraciones de hasta 18 años.

No repercute en el desarrollo y crecimiento de los niños afectados y no se han descrito secuelas a largo plazo.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica (2,7,10)

Este grupo de síndromes se caracterizan por episodios de fiebre, lesiones cutáneas y afectación articular junto a síntomas propios con un difícil diagnóstico diferencial entre ellas dada la similitud clínica. Se pueden diferenciar dos grandes grupos:

- **Síndromes con herencia AR:**
 - Fiebre Mediterránea Familiar.
 - Síndrome de Hiper-IgD.
- **Síndromes con herencia AD:**
 - Síndrome Periódico asociado al Receptor del TNF.
 - Síndromes Periódicos asociados a Criopirina.

Fiebre Mediterránea Familiar

Es la enfermedad autoinflamatoria con base genética más frecuente en todo el mundo y es el prototipo de los síndromes hereditarios de fiebre periódica originaria de Oriente Medio hace más de dos milenios y posteriormente difundida por el norte de África, Europa y América. Tiene una alta incidencia en las poblaciones de la cuenca mediterránea, de tal forma que pertenecer a una raza del mediterráneo aumenta la probabilidad de padecerla.

El 80% de los pacientes debutan antes de los 20 años.

Las mutaciones asociadas con la enfermedad se localizan en el exón 10 del gen MEFV (que codifica la proteína pirina o marenstrina), ubicado en el cromosoma 16, y están disponibles, como el resto de las mutaciones conocidas de las enfermedades autoinflamatorias, en la base internacional de datos del INFEVERS. Se caracteriza fundamentalmente por la agregación familiar con un patrón de herencia AR, si bien existe una gran heterogeneidad genética en los pacientes y sus familias, de modo que en algunos casos su patrón es AD.

Clínicamente se caracteriza por brotes de fiebre de 1 a 3 días de duración con dolor intenso en varias localizaciones secundario a poliserositis (como peritonitis, pleuritis, pericarditis, inflamación de *la túnica vaginalis* causando dolor escrotal que puede emular torsión testicular) y sinovitis inflamatoria (artralgias difusas o, con menor frecuencia, artritis monoarticular en los miembros inferiores, con líquido estéril y de características inflamatorias. En un 30% de los pacientes aparecen lesiones cutáneas de tipo eritema erisipeloides en dorso del pie o cara anterior de la pierna, uni o bilaterales. El cuadro clínico puede variar de un brote a otro y de unos pacientes a otros. La peritonitis aparece casi en el 100% de los pacientes mientras que la pleuritis y artritis en el 50%.

Estos episodios tienen a repetirse cada 4-5 semanas, pero el intervalo libre puede ser de meses o años. Por otra parte, la artritis suele tener una evolución independiente del resto de los síntomas, pudiéndose mantener durante semanas o meses.

En los brotes se objetiva leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda, trombocitosis y cierto grado de anemia, así como elevación de VSG, PCR y proteína sérica del amiloide (SAA1). En los períodos intercrisis los pacientes suelen encontrarse asintomáticos si bien los reactantes de fase aguda pueden permanecer elevados como signo de inflamación subclínica subyacente.

Criterios clásicos para el diagnóstico de FMF(8):

1. **Criterios Mayores**
 - Episodios febriles recurrentes con peritonitis, pleuritis o sinovitis.
 - Amiloidosis secundaria tipo AA en ausencia de enfermedad crónica.

- Respuesta positiva al tratamiento continuado con colchicina.
- 2. Criterios Menores**
- Episodios febriles recurrentes ($T^a > 38\text{ }^\circ\text{C}$, 6-72 horas duración, 3 o más episodios).
 - Eritema erisipela-like.
- 3. FMF en familiar de primer grado (criterio de apoyo)**

Para el diagnóstico de FMF:

- Probable: 1 criterio mayor+1 criterio menor.
- Definitivo: 2 criterios mayores o 1 criterio mayor+2 criterios menores.

Partiendo de estos criterios clásicos, se han seleccionado en niños los siguientes 5 criterios (Tabla 4). La presencia de 2 o más de ellos diagnostica la FMF con una sensibilidad del 86,5% y una especificidad del 93,6% (9).

Tabla 4. Criterios actualizados para el diagnóstico de FMF.

CRITERIO	DESCRIPCIÓN
Fiebre	Temperatura auxiliar $> 38\text{ }^\circ\text{C}$ 6-72 h de duración y > 3 episodios
Dolor abdominal	6-72 h de duración y > 3 episodios
Dolor torácico	6-72 h de duración y > 3 episodios
Artritis	6-72 h de duración y > 3 episodios
Historia familiar de FMF	6-72 h de duración y > 3 episodios y oligoartritis

El **pronóstico** de la FMF está marcado por la aparición de amiloidosis que se manifiesta en forma de síndrome nefrótico a partir de la 4^a-5^a décadas. Se debe a brotes no controlados con aumento de amiloide procedente de la degradación de proteína SAA1.

El **tratamiento** de elección es la colchicina v.o (0,5 mg/día en menores de 5 años, 1 mg/día entre 5 y 10 años, y 1,5 mg/día en mayores de 10 años). El tratamiento debe ser de por vida ya que tiene también un efecto protector contra la amiloidosis secundaria, de tal forma que desde el uso de la colchicina la presencia de amiloidosis es poco frecuente (<5%). El 5% de casos serán refractarios a colchicina habiéndose propuesto otros tratamientos alternativos como IFN, colchicina iv, agentes biológicos bloqueantes de los inhibidores del TNF (inflisimab, etarnecept o adalimumab), o bloqueantes de la IL-1.

Síndrome hiper-IgD (SHID)

La clínica se inicia en el primer año de vida.

Los brotes se caracterizan por picos de fiebre que se acompañan de adenopatías laterocervicales dolorosas y, con frecuencia, clínica digestiva (vómitos, diarrea y dolor abdominal)

Hay que pensar en este síndrome de pacientes con diagnóstico precoz de enfermedad inflamatoria intestinal que no va bien con tratamiento habitual.

Durante el episodio febril es característico (aunque no patognomónico) detectar un aumento de la excreción urinaria de ácido mevalónico y un aumento de IgD en plasma.

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

Se inicia en la infancia o adolescencia, a menudo alrededor de los tres años.

Su herencia es AD aunque algunas variantes genéticas presentan una baja penetrancia y pueden ser encontrados en individuos sanos de una familia afectada dando lugar a un síndrome clínico con menor expresividad.

Presentan episodios febriles prolongados y los síntomas asociados más típicos son las mialgias localizadas y de carácter migratorio con placas de edema eritematoso y doloroso situadas sobre el área muscular afecta.

Tiene un dato clínico característico que son las manifestaciones oculares que aparecen en un 80% de los casos y que lo distinguen de otros síndromes de fiebre periódica. Se trata de una conjuntivitis con edema periorbitario y dolor uni o bilateral.

Laboratorio: leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, cierto grado de anemia y elevación de los reactantes de fase aguda, PCR, VSG, y proteína SAA1.

Su **pronóstico** a largo plazo lo marca su principal complicación, la amiloidosis secundaria que conduce a insuficiencia renal hasta en el 25% de los casos.

El **tratamiento** suele basarse en los corticoides, a veces a dosis altas, para controlar los síntomas clínicos durante los brotes; ahora bien, no evitan el desarrollo de amiloidosis secundaria por lo que suele emplearse etanercept que es un bloqueante del TNF, generalmente efectivo para el control de los síntomas y la amiloidosis. En los casos en que no es efectivo se ha empezado a emplear anakinra, un bloqueante de IL1, con buenos resultados.

Síndromes autoinflamatorios asociados a criopirina:

1. Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (11):

-Es leve.

-Su herencia es AD.

-Inducido por frío: Exantema, artralgias y conjuntivitis.

2. Síndrome de Muckle-Wells(12):

-No se desencadena por frío, pero igual que el anterior presenta fiebre, exantema urticariforme y artralgias, a las que se suman conjuntivitis y dolor abdominal.

-Su herencia es AD.

-En aproximadamente 35 % de los pacientes se desarrolla sordera neurosensorial.

-En el 25% de los pacientes amiloidosis AA que determina insuficiencia renal.

3. Síndrome CINCA(13) (crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular):

- Es la criopirinopatía más grave.
- También llamado NOMID (neonatal-onset multisystem inflammatory disease).
- Esporádico y AD.
- Lesiones urticariformes recurrentes, cambiantes, poco o nada pruriginosas.
- Artropatía crónica con sobrecrecimiento de la rótula imagen radiológica característica en miga de pan).
- Afectación del SNC (meningitis crónica progresiva, sordera neurosensorial, lesión visual e intelectual).
- Rasgos morfológicos comunes: Frente abombada, nariz en silla de montar, dedos en maza, palmas y plantas arrugadas.
- Puede aparecer amiloidosis.
- Tratamiento: Anakinra. Nuevos fármacos anti-IL, el canakinumab y el riloncept también se postulan como alternativa terapéutica en estos pacientes.

Diagnóstico de sospecha y signos de alarma para las EA

Se debe iniciar el estudio ante un paciente con un cuadro de fiebre que se presenta con recurrencia, en la que se ha descartado un agente causal infeccioso, u otras causas como tumores o enfermedades del colágeno, y acompañada de una o varias de las siguientes manifestaciones:

- Exantema cutáneo y urticaria.
- Serositis.
- Artralgias o artritis.
- Conjuntivitis o edema periorbitario.
- Adenopatías y/o visceromegalia.
- Manifestaciones clínicas desencadenadas por: frío, vacunaciones, estrés, traumatismos, ayuno, menstruación...
- Alteraciones neurológicas
- Elevación de reactantes de fase aguda durante los episodios febriles.
- Existencia de antecedentes familiares sugestivos.

¿A quiénes debemos solicitar el estudio genético?

La identificación genética positiva confirma el diagnóstico. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la falta de dicha identificación no invalida el diagnóstico ya que sabemos que sólo conocemos la base molecular únicamente en el 50% de los pacientes que presentan clínicamente enfermedad.

Para determinar a qué pacientes se debe realizar el estudio genético, se puede emplear el score diagnóstico de Gaslini (14,15), en el que en función de los síntomas y la gravedad de los mismos obtenemos un valor numérico que clasifica a los pacientes en alto y bajo riesgo de presentar una EA de base hereditaria. El cálculo del valor se puede obtener en la página web de Printo (Pediatric Rheumatology International Trials Organization): <http://www.printo.it/periodicfever>.

Consideraciones sobre el tratamiento de los síndromes hereditarios de fiebre recurrente

No se pueden dar unas normas generales de tratamiento para entidades tan diversas. El tratamiento debe ser individualizado dada la complejidad de estos cuadros. Sin embargo, sí se pueden seguir estas recomendaciones (16):

- Se trata de pacientes complejos que deberían ser tratados siempre que sea posible por un equipo multidisciplinar, y con experiencia en el manejo de estas patologías y de los fármacos,
- La FMF responde generalmente bien a la colchicina que se debe emplear de por vida para evitar la aparición de amiloidosis.
- Los corticoides son en la mayoría de los síndromes capaces de controlar o reducir los síntomas temporalmente, pero no son capaces de controlar la enfermedad.
- En la mayoría de los pacientes va a ser necesario emplear o asociar agentes biológicos que bloquean la IL-1, una vez valorada individualmente la relación riesgo-beneficio.
- Los AINES no suelen aportar beneficios en estos casos.

4. Características diferenciales entre las enfermedades que cursan con fiebre recurrente

En la siguiente tabla ([Tabla 5](#)) se muestra un resumen de los diferentes cuadros referidos con sus características genéticas, clínicas y terapéuticas:

Tabla 5. Características diferenciales asociadas a los síndromes que cursan con fiebre recurrente.



	Neutropenia clínica	PFA-PA	FMF	HIDS	TRAPS
Gen	ELANE	¿?	MEFV	MVK	TNFRSF1A
Herencia	AD / <i>de novo</i>	¿?	Pseudo-AD	AR	AD / <i>de novo</i>
Edad inicio	< 1 año	2 – 5 años	< 20 años	< 1 año	< 10 años
Duración	3 días	3 – 6 días	1 – 3 días	3- 7 días	De semanas a persistente
Periodicidad	Sí	Sí	-	-	-
Frecuencia	18-24 días	2–8 semanas	Variable	Va-riable	Variable
Cutáneo	-	-	Rash erisipe-loide	Va-riable	Rash maculopa-puloso
Articular	-	-	Artritis mial-gias	Artral-gias	Mialgias Artralgias
Ocular	-	-	-	-	Edema periorbitario
Neurológico	-	-	-	-	Meningitis aséptica
ORL	Aftas	Faringitis/ Aftas	-	Aftas	-
Abdominal	-	-	Serositis	Dolor abdomi-nal Vómitos/ Diarrea	Serositis Mialgias
Esplenomega-lía	-	-	-	Sí	Sí
Pleural	-	-	Serositis	-	-
Adenopatías	Cervicales	Cervicales	-	Cervicales	-
Laboratorio en las crisis o persistentes	Neutro-Penia < 200 c/ mm	Elevación reactantes de fase aguda	Elevación reactantes de fase aguda	Elevación reactantes de fase aguda IgD (epifenó-meno) ácido mevaló-nico en orina	Elevación reactantes de fase aguda
Tratamiento	G - CSF	Corticoi-des	Colchi-cina	Anti IL-1	Corticoides Etanercept/ Anti-IL 1

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. J Infect. 2014;68:283-93.



2. Calvo Rey C, Soler-Palacín P, Merino Muñoz R, Saavedra Lozano J, Antón López J, Aróstegui JI, *et al.* Documento de Consenso de la Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Reumatología Pediátrica sobre el diagnóstico diferencial y el abordaje terapéutico de la fiebre recurrente. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74:194.e1-16.
3. Notarangelo LD, Fisher A, Geha Rs, Casanova JI, Chapel H, Conley ME, *et. Al.* (International Union of Immunological Societes Expert Comitteeon Primary Immunodeficiency). Primary immunodeficiency diseases: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1161-78.
4. Casanova JL. Primary Immunodeficiencies: A Field in Its Infancy. *Science*. 2007;317:617-9.
5. Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med*. 2008;264:115-27.
6. Drenth JPH, Van der Meer JWM. The inflammasome. A linebacker of innate defense. *N Engl J Med*. 2006;335:730-2.
7. Aróstegui j, Yagüe J. Enfermedades Autoinflamatorias Sistémicas Hereditarias. Síndromes Hereditarios de Fiebre Periódica. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:267-77.
8. Samuels J, Ozen S. Familiar mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patiente with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18:108-17.
9. Yalcinkaya F, Ozen S, Aktay N, Cakar N, Düzova A, *et al.* A new set of criterio for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:395-8.
10. Almeida de Jesus A, Goldbach-Mansky R. Monogenic autoinflammatory diseases: concept and clinical manifestations. *Clin Immunol*. 2013;147:155-74.
11. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory síndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominante periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:615-20.
12. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: a new heredo-familial síndrome. *QJM*. 1962;31:235-48.
13. Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99:79-83.
14. Gattorno M, Sormani MP, D’Ossualdo A, Pelagatti MA, Carola F, Federico S, *et al.* A diagnostic score for molecular análisis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Athritis Rheumatism*. 2008;58:1823-32.
15. Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, *et. Al.* Differentiating PFAPA syndorme from monogenic pepriodic fevers. *Pediatrics*. 2009;124:e721-8.



16. Modesto C, Aróstegui JI, Yagüe J, Arnal C. ¿Qué es lo que hoy debo saber sobre los síndromes autoinflamatorios? *Semin Fund Esp Reumatol.* 2007;8:34-44.