



Viernes 2 de febrero de 2018

Seminario:

**Fiebre recurrente y prolongada:
síndromes autoinflamatorios**

Moderadora:

Raquel Gómez García

*Pediatra. Consultorio de Alpedrete. CS Collado Villalba
Estación. Vocal de la AMPap, Madrid.*

Ponente/monitora:

■ **Cristina Calvo Rey**

*Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas
y Tropicales. Servicio de Pediatría. Hospital Infantil
Universitario La Paz, Madrid*

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Calvo Rey C. Fiebre recurrente y prolongada. Síndromes autoinflamatorios. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 125-133.

Fiebre recurrente y prolongada. Síndromes autoinflamatorios

Cristina Calvo Rey

*Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.
ccalvorey@gmail.com*

RESUMEN

La **fiebre** es un síntoma frecuente en la infancia asociado generalmente a procesos infecciosos banales. Sin embargo, dos situaciones preocupan especialmente y merecen estudio; la fiebre prolongada o de origen desconocido (FOD) y los episodios repetidos de fiebre o fiebre recurrente.

La **FOD**, definida como aquella que dura más de 7 días y que no tiene un diagnóstico tras una exploración e historia clínica completa, es en la mayoría de las ocasiones de causa infecciosa, aunque procesos inflamatorios y neoplásicos, pueden causarla y deben ser descartados. Para ello, un estudio por niveles debe aplicarse a estos pacientes.

La **fiebre recurrente**, entendida como la presencia de episodios que se repiten en el tiempo durante al menos 6 meses, puede ser periódica o no periódica. En este caso, también la mayoría de las veces se corresponde con cuadros infecciosos leves, víricos en su mayoría, pero existen diversas situaciones que deben ser descartadas. Entre ellas, las inmunodeficiencias y en especial la neutropenia cíclica. Otras entidades que descartar son los **síndromes autoinflamatorios**. Entre ellos, el síndrome PFAPA es verdaderamente periódico, muy característico y relativamente frecuente. Sin embargo, los síndromes hereditarios de fiebre periódica, de origen genético, son muy poco frecuentes, curiosamente no periódicos a pesar de su nombre, y con manifestaciones clínicas variadas

acompañando a la fiebre. El conocimiento de los síntomas de alarma que nos deben hacer sospechar estas entidades es fundamental para sospecharlas, y poder aplicar un tratamiento precoz que en muchos casos marcará su pronóstico.

INTRODUCCIÓN

La fiebre en la infancia es un síntoma común de muchas entidades, la mayoría de las cuales serán infecciones virales banales, autolimitadas y de corta duración. En otras ocasiones serán la expresión de una infección bacteriana y en una pequeña proporción estarán relacionadas con otras etiologías.

Dos aspectos son relevantes o preocupantes en un niño que se presenta con fiebre. El primero de ellos es cuando la fiebre se prolonga en el tiempo y no tenemos una clara etiología responsable. El segundo es cuando el paciente presenta numerosos episodios de fiebre. Se abordarán ambos cuadros con un enfoque práctico que nos permita conocer las causas más frecuentes de ambas entidades y el abordaje diagnóstico de las mismas, así como cuando debemos sospechar una inmunodeficiencia o una enfermedad autoinflamatoria.

FIEBRE PROLONGADA O FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO (FOD)

Aunque en adultos se habla de FOD cuando se presenta fiebre mayor de 38,4 durante 3 o más semanas sin establecer la causa tras una semana de investigación, en niños se considera cuando se objetiva fiebre $> 38,5$ °C de al menos 7 días de duración, en la que, tras una historia clínica cuidadosa, una exploración física minuciosa y una evaluación analítica inicial, no se establece un diagnóstico^{1,2}.

La etiología más frecuente es la infecciosa, en mayor proporción que en los adultos (entre un 35-75%), seguida muy de lejos por los procesos inflamatorios o enfermedades del tejido conectivo (1-2%) y en menor frecuencia los procesos neoplásicos que suponen solo un 0,2%, pero que por su gravedad y por la importancia del

diagnóstico precoz, deben estar siempre presentes en el diagnóstico diferencial. Lo más habitual en niños es que la FOD sea manifestación rara de una enfermedad común, más que una manifestación común de una enfermedad rara. Hasta en un 10-25% de los casos no se llega a establecer la causa, siendo curiosamente este grupo el de mejor pronóstico.

Aunque prácticamente cualquier agente viral o bacteriano puede causar FOD, son especialmente frecuentes las infecciones virales por virus Epstein Barr (EBV) o citomegalovirus, la tuberculosis, y la leishmaniasis. Dentro de las enfermedades del tejido conectivo con mucho la más frecuente es la artritis idiopática juvenil que supone el 90% de este grupo, seguido por el Lupus eritematoso sistémico y con mucha menor frecuencia vasculitis, poliarteritis y otros procesos. Dentro de los procesos neoplásicos, la leucemia linfoblástica aguda y los linfomas son los que más frecuentemente ocasionan fiebre, si bien otros tumores como el neuroblastoma, por ejemplo, también pueden ser causa de fiebre.

Para el enfoque de un episodio de FOD van a ser claves la realización de una buena historia clínica, así como una exploración minuciosa. Se debe interrogar sobre la existencia de viajes recientes, ingesta de leche fresca o aguas no potables, actividad sexual, pinchazos accidentales, contacto con animales, incluyendo mordeduras o arañazos, historia familiar de infecciones o enfermedades transmisibles, así como los fármacos recibidos o antecedentes quirúrgicos. Debemos conocer las características de la fiebre, su patrón, duración, y signos acompañantes como mialgias, escalofríos, cefalea, malestar. Debe interrogarse por la existencia de otros signos o síntomas asociados, como dolor abdominal, pérdida de peso reciente, hábito intestinal, lesiones cutáneas, exantemas o afectación de mucosas, así como la existencia de adenopatías y su localización, o de hepatoesplenomegalia.

Respecto a la aproximación diagnóstica³, se realiza clásicamente en niveles de complejidad de las pruebas. En un primer nivel, común a todos los casos, no deben faltar el hemograma, proteína C reactiva, velocidad de sedimentación, bioquímica básica y transaminasas, LDH, estudio serológico, hemocultivos, radiografía de tórax y Mantoux.

Aunque la mayoría de estas pruebas se pueden realizar o al menos iniciar de manera ambulatoria, los cuadros prolongados finalmente requieren hospitalización para completar el estudio, comprobar la fiebre y explorar repetidamente al paciente. El resto de las pruebas de segundo y tercer nivel se orientarán según los resultados obtenidos en el primer nivel y según los datos de la historia y la exploración.

El tratamiento de esta entidad dependerá evidentemente de la causa. No se recomienda realizar tratamientos empíricos salvo en algunas ocasiones especiales. Se contempla iniciar tratamiento antituberculostático en niños críticos y tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos en casos de sospecha de AIJ sistémica. No se deben pautar tratamientos antibióticos empíricos.

El pronóstico es variable, aunque en la mayoría de los casos es bueno, correspondiendo a enfermedades auto-limitadas y tratables.

FIEBRE RECURRENTE Y PERIÓDICA

Conceptos

Entendemos por **fiebre recurrente** la presencia de episodios de fiebre de duración variable que se repiten en el tiempo, con o sin periodicidad, durante más de 6 meses.

Se define **fiebre periódica** cuando existen episodios de fiebre de duración variable, que se repiten a intervalos fijos de tiempo. En los intervalos intercrisis el paciente está asintomático y no está causada por enfermedades infecciosas o autoinmunes.

La fiebre recurrente es muy frecuente en la infancia y normalmente se debe a procesos virales banales. Sin embargo, muchos procesos complejos pueden causarla y es importante conocer y sospechar estos cuadros graves que requieren un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado.

Entre las infecciones bacterianas⁴ que pueden causar fiebre recurrente podemos destacar la borreliosis (transmitida por garrapatas), la brucelosis por alimentos contaminados o contacto con animales (cuenca mediterránea) y las infecciones por yersinia, también por ingestión de alimentos contaminados. Todas ellas son entidades poco frecuentes.

Inmunodeficiencias primarias

En primer lugar, tenemos que conocer qué número de infecciones o de procesos febriles puede tener un niño normal y sano, y por tanto saber cuándo debemos estudiar a nuestro paciente porque estamos ante una situación anormal. Un niño sano puede tener 6-8 infecciones respiratorias al año durante los primeros 10 años de vida, 6 episodios anuales de otitis media aguda y 2-3 gastroenteritis en los primeros años. En este sentido, aunque no tienen demasiada sensibilidad para discriminar nos pueden ayudar los criterios de alarma de la Cruz Roja Americana (Tabla 1) para sospechar que nos encontramos ante una inmunodeficiencia.

Tabla 1. Diez signos de alarma de la Cruz Roja Americana para sospechar inmunodeficiencia primaria

1	Ocho o más episodios de otitis media aguda en 1 año
2	Dos o más infecciones graves de senos paranasales en 1 año
3	Dos o más meses de tratamiento con antibióticos con poca mejoría
4	Dos o más neumonías en 1 año
5	Falta de ganancia de peso y talla
6	Infecciones recurrentes de piel y tejidos blandos y abscesos de órganos
7	Muguet o candidiasis cutánea persistente con más de 1 año de edad
8	Necesidad de antibióticos intravenosos para curar las infecciones
9	Dos o más infecciones graves: sepsis, osteomielitis o meningitis
10	Historia familiar de inmunodeficiencia

Adaptada de Jeffrey Modell Foundation (www.info4PI.org).

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades causadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunológica. Son entidades poco frecuentes, 1/2000 recién nacidos vivos, pero con una gran variabilidad entre las diferentes entidades. La mayoría de ellas, confieren una mayor susceptibilidad a infecciones y, por tanto, pueden causar episodios repetidos de fiebre. Pero además de las IDP clásicas, existen otros grupos de IDP causados por una desregulación del sistema inmune, que no dan lugar a infecciones sino a episodios de inflamación sistémica y que son más bien un exceso de inmunidad. En este grupo de IDP se encuentran las enfermedades autoinflamatorias. En la Tabla 2 se resumen los tipos de IDP, entre los cuales se van a encontrar la mayoría de las enfermedades que ocasionan fiebre periódica⁵.

Dentro de las IDP clásicas, merece la pena destacar la **neutropenia cíclica**, por su característica manifestación como un cuadro de fiebre periódica. Típicamente da lugar a episodios de fiebre recurrente (5-7 días), cada 3 semanas, úlceras orales e inflamación orofaríngea, desde el primer año de vida. Puede cursar con celulitis, especialmente perianal. Estos cuadros se acompañan de neutropenia severa < 200/μl de 3-5 días de duración⁶. Entre episodios las cifras de neutrófilos en sangre periférica son normales.

Enfermedades autoinflamatorias (EA)

Se denominan síndromes o enfermedades autoinflamatorias a un conjunto de entidades caracterizadas por episodios espontáneos, recurrentes, a veces persistentes, de inflamación sistémica, sin etiología infecciosa, neoplásica o autoinmune. Todas ellas tienen en común una alteración de la inmunidad innata que conlleva una disfunción del sistema inflamatorio, a nivel del inflamasoma⁷. Dentro de las enfermedades autoinflamatorias se encuentra el grupo mejor conocido de enfermedades causantes de fiebre periódica o recurrente, denominado síndromes hereditarios de fiebre periódica.

Dentro de las EA, encontramos un grupo en los que se ha identificado un defecto genético responsable de la

alteración, mientras que en otros muchos casos no se ha demostrado aún una base genética. En cualquier caso, todas ellas tienen en común la alteración en la regulación del inflamasoma, que es un complejo proteico ubicado

Tabla 2. Principales grupos de inmunodeficiencias primarias (www.esid.org)

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 (enfermedad de Bruton)
Otras inmunodeficiencias bien definidas	■ Síndrome de hiper IgM
	■ Síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich
	■ Desregulación inmune
	■ Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS)
Defectos del número y/o función fagocítica	■ Síndrome de desregulación inmune, poliendocrinopatía y enteropatía (IPEX)
	■ Enfermedad granulomatosa crónica
	■ Neutropenia congénita grave
Defectos de la inmunidad innata	■ Neutropenia cíclica
	■ Síndrome de Chediak-Higashi
	■ Mutación del gen NEMO
Defectos del complemento	■ Déficit de IRAK-4
	■ Déficit de Myd-88
Enfermedades autoinflamatorias	■ Déficit de C2, C3, C4, C9, properdina
	■ Fiebre mediterránea familiar
	■ Síndrome de hiper-IgD
	■ TRAPS
	■ Criopirinopatías

TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

En cada grupo se especifican los cuadros más representativos.

en el citosol de las células y encargado de producir citoquinas inflamatorias. Las alteraciones genéticas dan lugar a una activación desordenada del inflammasoma y el resultado es la producción de mediadores inflamatorios responsables de la clínica, en especial la interleucina 1 (IL-1).

Enfermedades autoinflamatorias sin base genética conocida: síndrome PFAPA

Su nombre es un acrónimo de sus síntomas más frecuentes (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngoamigdalitis, adenitis*) y es con mucho, la EA más frecuente⁸. Aunque se sospecha que podría tener una base genética igual que el resto, aún no se ha identificado un gen responsable, si bien, se ha detectado una elevación de interferón (IFN), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF) durante los episodios febriles. Por ello, el diagnóstico de esta enfermedad, a diferencia de las que comentaremos después, se establece a través de los criterios clínicos de Marshall, que deben cumplirse todos ellos (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de síndrome PFAPA (criterios de Marshall)

1	Episodios recurrentes de fiebre de inicio antes de los 5 años
2	Síntomas constitucionales en ausencia de infección de vías respiratorias altas con al menos uno de los tres siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ■ Estomatitis aftosa ■ Linfadenitis cervical ■ Faringitis
3	Exclusión de neutropenia cíclica
4	Completamente asintomático entre episodios
5	Crecimiento y desarrollo normales

Es un cuadro benigno, autolimitado, que se manifiesta antes de los 5 años, generalmente entre 2 y 5 años y se caracteriza por episodios de fiebre alta, alrededor de 39 °C, de aparición brusca, acompañados de estomatitis aftosa, amigdalitis y adenitis cervical. Los cuadros duran entre 3-5 días y se repiten típicamente cada 3-6 semanas. Es junto a la neutropenia cíclica una de las dos entidades que son realmente periódicas.

Como todas las enfermedades autoinflamatorias, da lugar a un aumento de los reactantes de fase aguda, cursando con leucocitosis con neutrofilia, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C reactiva (PCR). El resto de la analítica en general suele ser normal. El estudio bacteriano cuando se realiza es negativo. La enfermedad tiende a desaparecer en 4-5 años y es característico, que no afecta al desarrollo ponderal de los niños. Es típico que el proceso febril responde a una o dos dosis de prednisona oral (1 mg/kg o incluso inferior), lo cual, sin ser patognomónico, ayuda a corroborar el diagnóstico. La amigdalectomía se ha mostrado también eficaz en el tratamiento de este síndrome.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica

Son en general muy poco frecuentes, < 5 casos/100 000 habitantes, aunque la frecuencia es variable según los tipos. Por lo tanto, es poco probable que un niño con episodios febriles de repetición tenga una de estas enfermedades. Tienen en común la presencia de fiebre recurrente, lesiones cutáneas, afectación articular, con datos característicos de cada una de las entidades. Curiosamente no son verdaderamente periódicas. Se caracterizan por episodios repetidos de fiebre de duración variable (desde unos pocos días a 2-3 semanas), separados por intervalos libres o casi libres de síntomas.

Desde el punto de vista genético se pueden diferenciar dos grandes grupos (Tabla 4): los síndromes con herencia autosómica recesiva entre los que se encuentran la fiebre mediterránea familiar (FMF) y el síndrome de hiperigammaglobulinemia D con fiebre periódica (HIDS), y aquellos con herencia autosómica dominante entre los que se incluyen el síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS) y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). CAPS está formado por un espectro de entidades de diferente gravedad pero que son la expresión de una misma enfermedad como el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS) en la parte más leve del espectro, el síndrome de Muckle-Wells, y el síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular o síndrome CINCA en la parte más grave de la escala.

Tabla 4. Síndromes hereditarios de fiebre periódica

Herencia autosómica recesiva	■ Fiebre mediterránea familiar (FMF)*
	■ Síndrome de hipergammaglobulinemia D con fiebre periódica (HIDS)*
Herencia autosómica dominante	■ Síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS)**
	■ Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)
	■ Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS)
	■ Síndrome de Muckle-Wells
	■ Síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular o síndrome CINCA

* Asocia fiebre recurrente. ** Asocia fiebre prolongada.

Solo describiremos dos cuadros, por ser los más frecuentes en la infancia, dentro de su rareza, y por ser los que causan fiebre recurrente.

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Es el prototipo de enfermedad autoinflamatoria y la más frecuente de ellas. Ha sido descrita en todo el mundo, si bien la procedencia del Mediterráneo oriental aumenta la posibilidad de padecerla. De herencia autosómica recesiva, sin embargo, en algunas ocasiones puede comportarse como autosómica dominante por la gran variedad genética. Se debe a una mutación del gen MEFV (*Mediterranean FEVER*) que se expresa en células mieloides (neutrófilos y monocitos) y que codifica la proteína pirina o marenostina implicada en el funcionamiento del inflammasoma. Existen más de 80 mutaciones de este gen.

Desde el punto de vista clínico, se inicia en la infancia o adolescencia (el 80% son menores 20 años) y cursa con brotes de fiebre de 1-3 días acompañados de dolor intenso secundario a poliserositis: abdominal (95% de casos), pleuritis, pericarditis, escrotal. A menudo son pacientes apendicetomizados. Además, suelen presentar sinovitis inflamatoria (50%) con artralgiyas difusas y menos frecuente artritis monoarticular que tiene una evolución independiente de la fiebre y se puede mantener en el tiempo. Las lesiones cutáneas aparecen en un (30%) en forma de eritema erisipeloide en dorso de pie o piernas. Otros síntomas pueden ser mialgias, cefalea, o convulsiones. En la analítica destaca la presencia de leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda, trombocitosis y

cierto grado de anemia, así como elevación de la VSG, la PCR y la proteína sérica del amiloide (SAA1). Intercrias se encuentran asintomáticos, aunque puede persistir ligero dolor abdominal y la artritis. La analítica se normaliza, aunque puede persistir cierta elevación de la VSG. La frecuencia de los brotes es cada 4-5 semanas, pero a veces existe un intervalo libre de años que complica el diagnóstico. El pronóstico está marcado por su complicación que es la amiloidosis. Ocurre en la 3.^a y 4.^a décadas tras numerosos brotes mal controlados y se ha reducido a < 5% desde el uso de colchicina. Produce enfermedad renal con síndrome nefrótico. El tratamiento incluye colchicina de por vida y anti-TNF en los pacientes que no responden.

El diagnóstico es genético, pero existen criterios clínicos relativamente sensibles⁹ que nos pueden ayudar a elegir los pacientes que merecen ser estudiados (Tablas 5 y 6).

Tabla 5. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar (FMF) en niños

Criterio	Descripción
Fiebre	Temperatura axilar > 38 °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	

La presencia de dos o más de ellos diagnostica la FMF con una sensibilidad del 86,5% y una especificidad del 93,6%.

Tabla 6. Características asociadas a los síndromes hereditarios de fiebre periódica, neutropenia cíclica y PFAPA

	Gen	Herencia	Edad inicio	Desencadenado potencial	Periodicidad	Clínica	Duración episodios	Frecuencia	Laboratorio	Tratamiento
Neutropenia cíclica	ELANE	AD/ <i>de novo</i>	< 1 año	No	Sí	Aftas, adenopatías cervicales, abscesos perianales	3 días	21 días	Neutropenia en crisis < 200/mcl	G-CSF
PFAPA	?	-	2-5 años	No	Sí	Faringitis, aftas, adenopatías cervicales	3-6 días	3-8 semanas	Elevación de reactantes de fase aguda en crisis	Corticoides
FMF	MEFV Cr 16	AR	Infancia Jóvenes	A veces menstruación, ayuno, estrés, trauma	No	Episodios graves, cortos, eritema, respuesta colchicina	1-3 días	Variable	Elevación de reactantes de fase aguda en crisis	Colchicina
HIDS	MVK Cr 12	AR	Infancia	Vacunaciones	No	Adenopatías diarrea	3-7 días	1-2 meses	Elevación de reactantes en crisis, mevalonato aciduria en crisis, elevación IgD e IgA	Anti-TNF, anti IL-1
TRAPS	TNFRSF- FIA Cr 12	AD	Infancia Jóvenes	No	No	Síntomas prolongados	> 1 semana a muy largos	Variable y puede ser continuo	Elevación de reactantes en crisis	Altas dosis corticoides y anti-TNF
FCAS	NLRP3 Cr 1	AD	Infancia Neonato	Frío ambiental	No	Fiebre, artralgia, rash, conjuntivitis	24-48 horas	Según exposición	Elevación reactantes fase aguda	Evitar frío Anti IL-1
MWS	NLRP3 Cr 1	AD	Infancia	No	No	Urticaria, conjuntivitis, sordera, amiloidosis	Continuo, empeora por la tarde	A menudo diario	Variable Elevación de reactantes casi siempre	Anti IL-1
CINCA/ NOMID	NLRP3 Cr 1	AD	Neonato	No	No	Urticaria, meningitis aséptica, artritis deformante afectación neurológica, retraso mental	Continuo	Continuo	Variable Elevación marcada de reactantes casi siempre	Anti IL-1

AD: autonómica recesiva; AR: autonómica dominante; CINCA: síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular; Cr: cromosoma; FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío; FMF: fiebre mediterránea familiar; G-CSF: factor estimulador de crecimiento de colonias de granulocitos; HIDS: Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica; IL: interleucina; MWS: síndrome de Muckle-Wells; NOMID: neonatal-onset multisystem inflammatory disease; PFAPA: fiebre periódica, aftas, faringitis y adenitis; TNF: factor de necrosis tumoral; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

Síndrome de hiper-IgD (HIDS)

Descrito en Holanda. Es una enfermedad autosómica recesiva debida a una mutación del gen *mevalonato kinaasa* (MVK).

Se inicia muy precozmente, en el primer año de vida y se caracteriza por cuadros febriles de inicio brusco: fiebre 40 °C de unos 4 días de duración, muy frecuentes (10-12 al año). Suele acompañarse de adenopatías cervicales dolorosas (98%), exantema eritematoso maculopapuloso (85%), y dolor abdominal (85%) por irritación peritoneal, pero menos intenso que el de la FMF. Hasta un (80%) tienen artralgias, menos frecuente es la artritis monoarticular y un 50% presentan hepatoesplenomegalia.

Desde el punto de vista de la analítica, como todos los síndromes autoinflamatorios, se acompañan de leucocitosis con elevación de la VSG y la PCR. Es característica la eliminación de ácido mevalónico en orina en las crisis. Aunque el diagnóstico también es genético de manera definitiva, es típica la elevación policlonal de IgD que debe encontrarse elevada en dos determinaciones separadas un mes. A pesar de lo aparatosa, es una entidad con buen pronóstico en la que es rara amiloidosis y en la que suelen espaciarse las crisis. El tratamiento está poco definido y puede requerir anti-TNF (etenercept) o anti IL-1 (anakinra).

CONSIDERACIONES FINALES

Constantemente se están describiendo nuevas entidades de causa genética que pueden ocasionar enfermedades complejas, con fiebre y con numerosos síntomas, que afectan a menudo a familias completas, con diferente espectro o penetrancia de la enfermedad. Dada la dificultad de establecer un diagnóstico, deberíamos sospechar una EA cuando nos encontremos ante niños con fiebre que se presenta con recurrencia, en la que se ha descartado un agente causal infeccioso, y otras causas como tumores o enfermedades del colágeno, y acompañada de alguna manifestación como alteraciones cutáneas (exantemas y urticaria), serositis (abdominal, pleural, pericárdica o en la túnica vaginalis), artralgias

o artritis, conjuntivitis o edema periorbitario, adenopatías/visceromegalia, manifestaciones clínicas desencadenadas por frío, vacunaciones, estrés, traumatismos, ayuno, menstruación, alteraciones neurológicas y elevación de reactantes de fase aguda durante los episodios. Además, siempre que existan antecedentes familiares sugestivos.

Algunos escores pueden ayudarnos a valorar el riesgo de nuestro paciente, como el ofrecido por PRINTO en el siguiente enlace: www.printo.it/periodicfever.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramos Amador JT, Alvarez García A, Ruiz Jimenez M. Fiebre de origen desconocido en Pediatría. En: Mellado Peña MJ, Calvo Rey C, Rojo Cornejo P (eds.). Manual de infectología pediátrica básica. Manejo práctico. Madrid: Panamericana; 2012. p. 15-22.
2. Antoon JW, Potisek NM, Lohr JA. Pediatric Fever of Unknown Origin. *Pediatr Rev*. 2015;36:380-90.
3. Tolan RW Jr. Fever of unknown origin: a diagnostic approach to this vexing problem. *Clin Pediatr (Phil)*. 2010;49:207-13.
4. Soler Palacín P, Marín Nalda A, Sulleiro Igual E. Fiebre recurrente y periódica: enfoque inicial y diagnóstico diferencial. En: Mellado Peña MJ, Calvo Rey C, Rojo Cornejo P (eds.). Manual de infectología pediátrica básica. Manejo práctico. Madrid: Panamericana; 2012. p. 23-30.
5. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35:696-726.
6. Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect*. 2014;68 Suppl 1:S83-93.

7. 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(3):194.e1-194.e16.
8. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr*. 2016; 105:1140-51.
9. Yalçinkaya F, Ozen S, Ozçakar ZB, Aktay N, Cakar N, Düzova A, *et al*. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:395-8.