



Viernes 17 de febrero de 2017

Seminario:

**Fiebre recurrente o prolongada:
síndromes autoinflamatorios**

Moderadora:

Isabel Pizarro Pizarro

Pediatra. CS Federica Montseny. Madrid.

Tesorera de la AMPap.

Ponente/monitora:

■ **M.^a Elena Seoane Reula**

Sección de Inmunopediatría. Hospital General

Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Seoane Reula ME. Fiebre recurrente o prolongada: síndromes autoinflamatorios. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 127-31.



Comisión de Formación Continuada
de los Profesores Sanitarios de
la Comunidad de Madrid

Fiebre recurrente o prolongada: síndromes autoinflamatorios

M.^a Elena Seoane Reula

Sección de Inmunopediatría. Hospital General Universitario

Gregorio Marañón. Madrid.

meseoane.hdoc@salud.madrid.org

RESUMEN

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por episodios inflamatorios recurrentes, sistémicos, en ausencia de etiología infecciosa, tumoral o autoinmune, y que se deben a defectos en la regulación del proceso inflamatorio. Están causadas por alteraciones de la inmunidad innata, lo que ocasiona una desregulación del sistema inflamatorio a nivel del inflammasoma. Muchas cursan con episodios de fiebre recurrentes, que bien pueden ser hereditarios o no. Estas enfermedades suelen iniciarse en la edad pediátrica, por lo que un diagnóstico de sospecha de estas patologías por parte del pediatra podría evitar numerosos exámenes complementarios y tratamientos inadecuados, así como un abordaje terapéutico óptimo y precoz y una correcta valoración del pronóstico en cada caso.

SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS

El concepto de enfermedades autoinflamatorias sistémicas fue propuesto en 1999 para definir una serie de entidades clínicas caracterizadas por procesos inflamatorios agudos, recurrentes o persistentes, en las cuales no se evidencian causas autoinmunitarias, infecciosas o neoplásicas. En la actualidad se sabe que estas enfermedades son consecuencia de un proceso inflamatorio mal regulado y se consideran debidas a defectos en la respuesta inmunitaria innata por eso están incluidas dentro de inmunodeficiencias primarias.

Las enfermedades autoinflamatorias se caracterizan por la presentación de brotes periódicos de fiebre o inflamación sistémica que comprometen varios tejidos como articulaciones y sistemas como el gastrointestinal, el neurológico y la piel. La respuesta inflamatoria parece ocurrir de forma automática o "por sí sola". A diferencia de las enfermedades autoinmunes no se asocian a una respuesta celular T con antígenos definidos, ni a altos títulos de anticuerpos. Las manifestaciones febriles y reumatológicas son comunes. Todas ellas tienen en común una disfunción del sistema inflamatorio, a nivel del inflamasoma.

El inflamasoma es un complejo multiproteico, de localización citosólica, 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. El objetivo final del inflamasoma es la generación de la forma activa de caspasa-1, que dará lugar a la síntesis de las formas activas de diferentes citocinas inflamatorias, incluyendo la interleucina-1 β (IL-1 β), la IL-18 y la IL-33.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Existen varias clasificaciones, veremos dos de ellas:

En función de **si existe base genética o no**, se pueden clasificar en:

- Síndromes no hereditarios de fiebre periódica:
 - Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico.
 - Síndrome PFAPA.
- Síndromes hereditarios de fiebre recurrente:
 - Fiebre mediterránea familiar (FMF).
 - Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS).
 - Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS).

- Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS):
 - Síndrome autoinflamatorio familiar (FCAS).
 - Síndrome de Muckle-Wells (SMW).
 - Síndrome CINCA (síndrome crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular).
- Granulomatosis sistémicas.
 - Síndrome de Blau (sarcoidosis de inicio precoz).
 - Síndrome PAPA (artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné).

En función del **patrón de fiebre** se pueden clasificar en:

- Síndromes hereditarios de fiebre periódica: la más frecuente la fiebre mediterránea familiar.
- Enfermedades autoinflamatorias persistentes.

SÍNDROMES DE FIEBRE PERIÓDICA

A continuación se describen los principales síndromes autoinflamatorios que cursan con fiebre periódica.

La fiebre recurrente es un problema frecuente en Pediatría. En la mayoría de los casos se debe a episodios infecciosos banales de repetición, pero en otros casos podemos estar delante de un síndrome autoinflamatorio.

Recordaremos antes lo que significa:

- Fiebre recurrente: episodios de fiebre de duración variable que se alternan con intervalos de apirexia de al menos dos semanas. Durante estos intervalos el paciente se encuentra completamente asintomático.
- Fiebre periódica: refiriéndose a los casos en los que el intervalo entre episodios es regular.

SÍNDROME NO HEREDITARIO DE FIEBRE PERIÓDICA

Síndrome PFAPA (*periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis*)

Es el cuadro más frecuente de fiebre periódica. Se manifiesta entre los dos y cinco años, no es hereditario. Los episodios se repiten cada 3-6 semanas. Consisten en episodios de fiebre elevada ($> 39\text{ }^{\circ}\text{C}$), de 3-5 días de duración, y de aparición brusca. Acompañados de adenopatías cervicales, estomatitis aftosa y faringitis. Suele cursar con leucocitosis, neutrofilia y elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG). En ocasiones puede aparecer también una moderada elevación de la IgD (muy por debajo de la presente en el síndrome de hiperIgD).

Diagnóstico diferencial con la neutropenia cíclica. Tratamiento de elección son los corticoides orales. Generalmente una o dos dosis de prednisona oral (1 mg/kg o incluso dosis inferiores). Los pacientes evolucionan favorablemente, permaneciendo asintomáticos entre los episodios. Los episodios se repiten durante cuatro o cinco años, haciéndose cada vez más infrecuentes hasta desaparecer.

SÍNDROMES HEREDITARIOS DE FIEBRE PERIÓDICA (HPFS)

- Fiebre mediterránea familiar (FMF).
- Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS).
- Síndrome de fiebre periódica asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS).

Fiebre mediterránea familiar (FMF)

Es el síndrome de fiebre periódica hereditario más frecuente. Tiene una alta incidencia en las poblaciones de la

cuenca mediterránea (judíos, árabes, armenios y turcos). La enfermedad se inicia antes de los 20 años, se transmite de forma autosómica dominante por mutaciones en el gen *MEFV* (*MEditerranean FeVer*).

Los episodios pueden repetirse cada 4-5 semanas o estar libre de síntomas meses o años. Cursa con brotes de fiebre de uno a tres días de duración acompañados de dolor intenso en varias localizaciones, debido a que se produce una poliserositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis) y sinovitis inflamatoria (artralgias difusas). La peritonitis que aparece en el 95 % de los casos con dolor abdominal es uno de los síntomas dominantes. Asocia en un 30% de los pacientes un eritema erisipeloides en dorso de pie o cara anterior de la pierna, uni- o bilaterales, asemejándose a celulitis. La peritonitis aparece casi en el 95% de los pacientes mientras que pleuritis y artritis en el 50%. El pronóstico a largo plazo de la enfermedad lo marca la aparición de amiloidosis secundaria que es la principal complicación. El tratamiento de elección es la colchicina que debe ser de por vida ya que, además de controlar la sintomatología, tiene un efecto protector frente a la amiloidosis secundaria.

Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS)

Síndrome de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D (HIDS) y deficiencia de mevalonato cinasa (MKD): la enzima mevalonato cinasa es expresada ubicuamente y convierte el ácido mevalónico a ácido 5-fosfomevalónico, que cataliza un paso temprano en la vía de la biosíntesis para el colesterol e isoprenos no esteroides. Las mutaciones en ambos alelos del gen que codifican para la enzima llevan a aciduria mevalónica, fiebre recurrente, retraso mental y muerte temprana. En el HIDS existe aproximadamente un 5% de función residual de la enzima.

Cursa con episodios recurrentes de fiebre muy prolongada, cuyo inicio se suele remontar a los primeros años de vida. De tres a siete días de duración y se presentan con unos intervalos variables libres de síntomas, que oscilan por lo común entre cuatro y ocho semanas. La

fiebre es elevada y de inicio brusco, precedida en ocasiones de astenia, escalofríos, cefalea y molestias faríngeas. Puede asociar linfadenopatía cervical o generalizada, dolor abdominal, diarrea, artralgias o artritis y lesiones cutáneas. Durante el episodio febril se observa: leucocitosis y neutrofilia, un aumento de la velocidad de sedimentación globular y elevación de la proteína C reactiva en suero. Así mismo, es característica la elevación plasmática de las concentraciones de inmunoglobulina D policlonal. Este hallazgo permite el reconocimiento y diagnóstico del síndrome. También se puede detectar un aumento de la excreción urinaria de ácido mevalónico.

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

Descrito en población irlandesa y denominado como fiebre hiberniana familiar hasta el descubrimiento de la mutación responsable en el gen que codifica el receptor I del factor de necrosis tumoral (TNF). Desde entonces ha recibido la denominación actual y se ha comprobado su distribución en poblaciones de todo el mundo.

Suele debutar a los tres años, con 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, edema periorbitario y conjuntivitis.

En el tratamiento del TRAPS, los antiinflamatorios no esteroideos son parcialmente eficaces sobre ciertos síntomas como la fiebre, las artralgias y las mialgias, pero no son capaces de disminuir ni la duración ni la frecuencia de los episodios. Los corticoides pueden reducir la duración de las crisis, pero no su frecuencia, y con el tiempo se ha descrito tolerancia a su acción, lo que obliga a aumentar progresivamente la dosis para obtener el mismo efecto. Dado el mecanismo patogénico subyacente en el TRAPS, se ha postulado el tratamiento con fármacos anti-TNF, y en particular con etanercept, que está constituido por dos receptores p75 del TNF asociados al fragmento Fc de la IgG. Los estudios realizados hasta el momento son escasos y con un número de

pacientes limitado, si bien parecen sugerir una disminución de los síntomas y de las dosis de corticoides necesarias, sin una clara correlación con la disminución de los parámetros inflamatorios. Recientemente se ha dado a conocer una excelente respuesta clínica y bioquímica en un paciente afectado de TRAPS y tratado con un monoclonal frente a la interleucina-1: anakinra. El pronóstico de vida está determinado principalmente por la posible aparición en el curso de la enfermedad de amiloidosis del tipo AA. Esta complicación ocurre en un porcentaje variable de los casos según las series (2-25%).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2006;305:127-60.
- 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.
- Drenth JP, Haagsma CJ, Van der Meer JW. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *International Hyper-IgD Study Group. Medicine (Baltimore).* 1994;73:133-44.
- Drenth JPH, Van Der Meer JWM. The inflammasome - A linebacker of innate defense. *N Engl J Med.* 2006;355:730-2.
- Escosa-García L; Baquero-Artigao F; Méndez-Echevarría A. Fiebre de origen desconocido. *Pediatr Integral.* 2014;18:15-21.
- Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol.* 2006;147:227-35.

- Hoffmann G, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetman L. Mevalonic aciduria-an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med.* 1986;314:1610-4.
- Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. *J Infect.* 2014;68 Suppl 1:S83-93.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BV, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell.* 1999;97:133-44.
- 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.
- Van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, Van Nieuwkoop JA, Meijer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet.* 1984;1:1087-90.

