

Actualización

Enfermedades febriles periódicas en pediatría

Dres. Silvia M. Meiorin*, Graciela Espada* y Carlos D. Rosé**

Palabras clave: enfermedades autoinflamatorias, fiebres periódicas hereditarias.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes periódicos son un grupo de enfermedades caracterizadas por períodos limitados de enfermedad, que recurren regularmente durante años, en individuos sanos en otros aspectos. Reimann, quien fue el primero en describir muchas formas de enfermedad periódica, halló como características comunes: ciclos de duración similar, un curso generalmente benigno y debut en la infancia con persistencia durante años.¹ Algunos de ellos se acompañan de fiebre, por ejemplo, en cuadros de neutropenia cíclica o fiebre mediterránea familiar; mientras que en otros casos ésta no constituye una característica cardinal, como sucede en los casos de vómitos cíclicos o dolor abdominal recurrente.

Entre los síndromes periódicos se encuentra un conjunto de entidades denominadas fiebres periódicas hereditarias. Estas son enfermedades inflamatorias de origen genético, pero en las cuales no se han identificado causas infecciosas ni autoinmunes. Estas enfermedades se caracterizan por episodios recurrentes, pero autolimitados de fiebre, asociados a otras manifestaciones sistémicas, como artritis, serositis, exantemas o compromiso ocular.

En la última década, se han producido grandes avances al identificarse la base genética causal (de herencia mendeliana), que permite explicar la etiopatogenia de estas enfermedades. Estas mutaciones genéticas codifican proteínas anómalas que son mediadoras de las respuestas de inflamación y apoptosis (muerte celular programada), con desregulación y desarrollo de cuadros de características inflamatorias.

En estos síndromes, a diferencia de los cuadros autoinmunes, no hay producción de anticuerpos en títulos altos ni desarrollo de células T antígeno-específicas. Por ello se prefiere identificarlos como síndromes autoinflamatorios.²

Hasta el momento se han descripto ocho entidades:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF).
- Fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D (HIDS).
- Síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral (TRAPS).
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- Síndrome autoinflamatorio de urticaria familiar por frío (FCAS).
- Desorden inflamatorio multisistémico de inicio neonatal (NOMID/CINCA).
- Artritis estéril piógena, piodermia gangrenosa, acné (PAPA).
- Síndrome Blau.

A pesar de algunas similitudes clínicas en los fenotipos inflamatorios hay marcadas diferencias en las bases genéticas y fisiopatogénicas de cada una de ellas.^{3,4}

FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF)

Es la primera enfermedad periódica en la que se identificó una mutación genética y la más frecuente de estos síndromes.

Epidemiología

Aunque se han informado pacientes en todo el mundo, la FMF es una enfermedad particularmente frecuente en poblaciones originarias del este del mediterráneo (judíos, turcos, armenios y árabes). En esas poblaciones su prevalencia varía entre 1/250 a 1/1.000, mientras que la frecuencia de los portadores de las mutaciones es de 1/3 a 1/5.

La edad media al debut de la enfermedad es alrededor de 4 años.

* Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Sección Reumatología. Gallo 1330. Pabellón L. Ciudad Autónoma de Buenos Aires (1425). Argentina.

** duPont Children's Hospital. 1600 Rockland Rd. Wilmington (19899). Delaware. USA.

Correspondencia:

Dra. Silvia M. Meiorin
smeiorin@hotmail.com

Etiología

Hasta el momento se han descrito más de 26 mutaciones en el gen MEFV (cromosoma 16) causales de la enfermedad. La mutación M694V asociada a un fenotipo de la enfermedad más grave es la prevalente en pacientes judíos no ashkenazi y turcos; mientras que la mutación E148Q es más común en pacientes europeos y se asocia a baja penetrancia.⁵

Patogénesis

El gen *MEFV* codifica una proteína denominada pirina (o marenostrina –por marenoestro), la cual normalmente desempeña una función antiinflamatoria. La pirina normal interactúa con una proteína pivote denominada ASC (proteína asociada a apoptosis) impidiendo el procesamiento de IL-1 β , con la consecuente estimulación de la apoptosis. Por el contrario, bajo estímulos inflamatorios, la ASC interactúa con procaspasa 1 y no con pirina e induce una cascada inflamatoria que culmina en inhibición de apoptosis. La pirina anormal en la FMF no se acoplaría normalmente a la ASC y promueve un estado proinflamatorio (permitiendo que se una procaspasa 1 a la ASC). Sin embargo esta simple hipótesis explicaría parcialmente algunos hallazgos de la enfermedad (Tabla 1).^{5,6}

Tabla 1. Hallazgos genéticos y características clínicas de los síndromes autoinflamatorios

Pirina normal		↓IL-1 β	⊕ Apoptosis
Pirina anormal (favorece a Procaspasa-1)		↑IL-1 β	⊕ Inflamación ⊖ Apoptosis

Manifestaciones clínicas

Se manifiesta predominantemente por brotes autolimitados y recurrentes de fiebre y serositis. Cada uno de ellos dura de 1 a 3 días y recurren sin periodicidad fija (aproximadamente de 2 semanas a 2 meses).

La presencia de fiebre es indispensable para efectuar el diagnóstico, aunque puede faltar en los brotes tardíos. La peritonitis es la forma más común de serositis; es el dolor abdominal incapacitante y obliga en algunos casos al diagnóstico diferencial con un abdomen agudo quirúrgico. La pericarditis generalmente presenta buena evolución. Un ter-

cio de los pacientes presentan pleuritis (con fiebre y dolor).

Aproximadamente el 75% de los pacientes presentan compromiso musculoesquelético: (artritis/artralgias), por lo general, con compromiso a menos de 4 articulaciones grandes (asimétrica). Sólo el 5% de los niños presentan artritis destructiva. Aunque raro, se ha descrito compromiso de articulaciones sacroilíacas. Los pacientes pueden quejarse de mialgias durante los brotes y en algunos casos presentan miositis de curso prolongado.

El desarrollo de eritema semejante a erisipela, especialmente alrededor de tobillos y dorso de pie, se observa en 20% de la población (Figura 1).

Numerosos trabajos describen una mayor frecuencia de vasculitis (púrpura de Schönlein-Henoch, panarteritis nodosa y enfermedad de Behçet) que en la población normal.

La complicación más temida de la FMF es la amiloidosis secundaria, siendo el riñón el sitio más común de depósito de fibras de amiloide A (Tabla 2). Estos pacientes se presentan con proteinuria o síndrome nefrótico.⁵

Tabla 2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de amiloidosis en pacientes con FMF⁵

Presencia del hallazgo	Factor de riesgo x
- Amiloidosis secundaria en la familia	2,4
- M 694V	7
- SAA1- α homocigoto (polimorfismo)	7
- Sexo masculino	2-4

Exámenes de laboratorio

Durante un ataque, la evidencia de inflamación se documenta por la elevación de los reactantes de fase aguda (ERS, leucocitosis, PCR, fibrinógeno), aunque se ha informado que la elevación es persistente especialmente en pacientes no tratados. Actualmente, también la medición de amiloide A sérico (AAS) se ha utilizado para monitorear la respuesta al tratamiento. Los portadores asintomáticos también presentan PCR elevada.⁵

El monitoreo periódico es necesario para detectar complicaciones de la enfermedad o toxicidad por colchicina.

Tratamiento y pronóstico

La colchicina ha demostrado ser una medicación efectiva en pacientes con FMF (inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos), al evitar los brotes de la enfermedad y prevenir el desarrollo de amiloidosis. Se administra diariamente en dosis de 1,5-2 mg; su acción puede optimizarse con dosis de 3 mg/día para pacientes refractarios. Como eventos adversos se destacan: diarrea, náuseas, supresión de médula ósea, malabsorción, miopatía, neuropatía, alopecia, azoopermia. El crecimiento y desarrollo de hijos de madres tratadas con colchicina durante el embarazo y que amamantaban no mostró alteraciones en el largo plazo.

Recientemente se han utilizado otros fármacos como talidomida, α -interferón, agentes bloqueantes de TNF- α (como etanercept e infliximab) y extractos de plantas (faltan estudios para resultados definitivos) para pacientes sin buena respuesta.^{6,7}

El pronóstico de la FMF está determinado por la ocurrencia de amiloidosis y ésta se relaciona con el origen étnico (judíos sefaradés), genético y el tratamiento inadecuado con colchicina.

SÍNDROME DE HIPER-IGD

Fiebre recurrente con IgD elevada o fiebre periódica de tipo holandés, (SHID)

Es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por episodios de fiebre, dolor abdominal y adenomegalias.

Epidemiología

Se ha diagnosticado SHID en cientos de pacientes en todo el mundo; prevalecen los de origen, europeo (55% holandeses y 25% franceses). Varones y mujeres están afectados con igual frecuencia.

Etiología

Se atribuye el desarrollo de la enfermedad a mutaciones halladas en el gen MVK (mapeado en 12q24). La mutación más frecuente es V377I y consiste en la sustitución de isoleucina por valina. El SHID presenta un patrón de herencia autosómico recesivo.^{8,9}

Patogénesis

El gen MVK codifica una enzima denominada mevalonato quinasa (MK), que interviene en la vía del mevalonato (metabolismo del

colesterol) y cuyos productos finales se utilizan para la isoprenilación de las proteínas involucradas en la proliferación y diferenciación celulares (Tabla 3). En pacientes con SHID, los niveles de MK se encuentran reducidos del 1 al 7% de los niveles normales y se reflejan en el aumento de ácido mevalónico en orina durante los episodios febriles.¹⁰

La relación entre desórdenes del metabolismo del mevalonato y las características inflamatorias de la enfermedad, además de la causa y significación fisiopatológica de la elevación de IgD en este síndrome, aún no se ha aclarado. Sin embargo, en algunos trabajos se propone un papel inflamatorio mediado por IL-1 β , que aumentaría ante la deficiencia de isoprenoides.¹¹

Manifestaciones clínicas

Los síntomas aparecen en la mayoría de los niños antes de los 10 años de edad. La periodicidad de los ataques es cada 4-8 semanas, con una duración media de 3 a 7 días cada uno.^{8,9}

Pródromos como faringitis, cefaleas, fatiga, vértigo, congestión nasal e irritabilidad preceden a los ataques. La fiebre comienza abruptamente, es continua, con defervescencia gradual, acompañándose de escalofríos y cefaleas.

Las artralgias son comunes (70-80%) y unos pocos pacientes manifiestan artritis inflamatoria transitoria no destructiva (Figura 1).

Durante los ataques, las linfadenopatías constituyen un signo físico característico a todos los pacientes, mientras que la hepatoesplenomegalia es más acentuada en el grupo de menor edad.

El dolor abdominal, acompañado de diarrea y vómitos, es frecuente. Estos síntomas peritoneales provienen de la inflamación del tejido linfoideo intestinal y no de las serosas.

Es habitual el hallazgo de manifestaciones cutáneas durante los brotes (79% a 82%) y varía entre maculopápulas eritematosas, urticaria, petequias y púrpura hasta lesiones nodulares.

Exámenes de laboratorio

Durante los brotes de la enfermedad, leucocitos y reactantes de fase aguda están elevados (ESR, trombocitosis) y desaparecen luego del período de actividad inflamatoria.

Aproximadamente 16% de los pacientes

tienen hematuria microscópica durante los ataques.

Todos los pacientes informados han elevado su IgD sérica en algún momento durante el curso de la enfermedad y la IgA está elevada en casi el 82% de los pacientes con SHID.

Pronóstico y tratamiento

En algunos pacientes, las dosis bajas de esteroides pueden reducir los síntomas clínicos, particularmente los de artritis. La infusión de inmunoglobulinas no ha demostrado eficacia alguna.

La modulación farmacológica de citoquinas sería una terapia satisfactoria, como lo demuestran algunos trabajos con la utilización de etanercept, con disminución de la frecuencia y gravedad de los ataques.¹²

La recurrencia e intensidad de los ataques disminuye con el tiempo.

No se ha informado que estos pacientes desarrollen amiloidosis.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DE NECROSIS TUMORAL (TRAPS)

Es una enfermedad autoinflamatoria autosómica dominante caracterizada por episodios prolongados de fiebre y manifestaciones dérmicas y musculoesqueléticas.

Epidemiología

Los individuos con TRAPS tienen diversos orígenes étnicos; sin embargo, se observa mayor prevalencia en individuos de Irlanda y Escocia.¹³

La mayoría de los casos comienzan en la lactancia o infancia (edad media 3 años).

Etiología

El TRAPS es un desorden caracterizado por episodios prolongados de fiebre e inflamación local, causado por mutaciones heredadas con un patrón dominante en el gen TNFRSF1A (cromosoma 12p13), que codifica el receptor de 55-kDa para el factor de necrosis tumoral (TNF).

La mayoría de las mutaciones resultan en sustituciones en los dos primeros dominios ricos en cisteína (DRC) de la porción extracelular del receptor de TNF.^{13,14}

Las sustituciones de cisteína se asociaron con un alto riesgo de desarrollar amiloidosis.

Patogénesis

En condiciones normales, luego de la activación del receptor por el TNF, éste se desprende de la superficie celular y puede unirse a TNF libre, atenuando el estímulo inflamatorio. En pacientes con TRAPS, el receptor TNF no se desprende de la superficie celular, lo que ocasiona una persistencia de la señalización por TNF y la respuesta inflamatoria, lo que resulta en un estado pro-inflamatorio tónico. Este hallazgo explicaría parcialmente la fisiopatogenia de TRAPS.¹³⁻¹⁵

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con TRAPS presentan los ataques más prolongados entre los síndromes autoinflamatorios; mayores a 1 semana (2-3 semanas).

La fiebre no muestra un patrón uniforme y está invariablemente presente en pacientes pediátricos.

Una de las características más distintivas del síndrome es la aparición de una placa eritematosa, dolorosa y caliente, sobre un área localizada de mialgia, que migra en forma centrífuga. Habitualmente se observa en miembros inferiores y menos frecuentemente en torso.

Otros hallazgos dermatológicos: placas urticarianas, placas y máculas eritematosas serpinginosas y generalizadas (*Figura 1*).

La mialgia localizada intensa (asociada al exantema previamente descrito) ocurre en casi todos los pacientes con TRAPS (94%). La migración distal durante el curso de un ataque es una característica central. Los dosajes de enzimas musculares son normales y las biopsias musculares de pacientes con TRAPS demuestran fasciomiositis monocítica. Las artralgiás son más comunes que la sinovitis franca.

Durante los ataques, más del 80% de los pacientes pueden presentar conjuntivitis, edema o dolor periorbitario unilateral o bilateral y más raramente, uveitis.

El dolor abdominal ocurre en el 94% de los pacientes, asociado a vómitos y constipación. El dolor testicular ocurre en 50% de los varones y a menudo se asocia con inflamación localizada y linfadenopatías inguinales.

Puede producirse dolor torácico pleurítico y no pleurítico, pero usualmente es atribuible a la musculatura afectada del tórax más que a enfermedad primaria pulmonar.

Son comunes las linfadenopatías cervicales, axilares e inguinales.^{13,16}

La prevalencia de amiloidosis entre los pacientes con TRAPS se estima en un 14% y se debe al depósito de amiloide sérico A, que conduce a falla renal o hepática.¹⁷

Exámenes de laboratorio

Durante un ataque típico, las investigaciones revelaron una respuesta de fase aguda incrementada, asociada a hipergammaglobulinemia policlonal, particularmente IgA.

Aproximadamente 10 al 13% de los pacientes con TRAPS tienen niveles elevados de IgD.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con TRAPS con etanercept (fármaco con acción anti-TNF) a dosis habituales ha demostrado disminuir la frecuencia, duración y gravedad de los ataques (inclusivo se le atribuyó la reversión de la amiloidosis en un paciente con síndrome nefrótico), en comparación con los tratamientos convencionales con antiinflamatorios no esteroides (AINE) y esteroides.^{13,14} Actualmente se están evaluando los tratamientos con anakinra (agente anti-IL-1).

SÍNDROMES PERIÓDICOS

ASOCIADOS A CRIOPIRINA

Síndrome de Muckle-Wells (SMW), urticaria familiar por frío (UFF) y desorden inflamatorio multisistémico de inicio neonatal/síndrome infantil crónico neurológico, cutáneo y articular (NOMID/CINCA).

Etiología

Son tres entidades autoinflamatorias que ocurren por mutaciones en el gen CIAS1 (cromosoma 1q44), heredadas con un patrón autosómico dominante.

El gen denominado CIAS1 (NALP3) codifica una proteína llamada criopirina, la cual desempeña un papel en la regulación de la inflamación y la apoptosis.

Las mutaciones de este gen determinan tres entidades distintivas: desde la más leve, UFF, pasando por SMW hasta la más grave NOMID/CINCA. La variación fenotípica entre estas tres enfermedades, con la misma aparente base genética, probablemente refleje diferencias sutiles en los efectos de las diferentes mutaciones, en la base genética de cada individuo o de los factores ambientales.^{3,4,18,19}

Fisiopatogenia

Las mutaciones en el gen CIAS1 (NALP3) alteran el balance fisiológico entre la función proinflamatoria y proapoptótica de NF- κ B, a favor de la primera de ellas. Esta cadena de eventos incrementa la producción de IL-1 β , que es un importante mediador de la inflamación.^{3,19,20}

SÍNDROME DE MUCKLE-WELLS

Comúnmente se manifiesta en la infancia y se caracteriza por episodios agudos febriles de 24-48 horas de duración. Presenta como manifestaciones inflamatorias: dolor abdominal, artralgias u oligoartritis, mialgia, urticaria y conjuntivitis. En forma tardía aparece sordera de tipo sensorial. Después de varios años, la condición inflamatoria se complica por el desarrollo de amiloidosis de tipo AA (26%), que puede afectar la mayoría de los órganos y tejidos, especialmente el riñón.¹⁸

Durante los episodios clínicos, el laboratorio muestra una típica respuesta de fase aguda.

En algunos pacientes, la colchicina presentó un efecto favorable en la intensidad y recurrencia de los episodios febriles, mientras que en otros se han utilizado altas dosis de esteroides con igual eficacia. Actualmente anakinra ha demostrado ser rápidamente eficaz en controlar el cuadro inflamatorio en tres pacientes.²¹

URTICARIA FAMILIAR POR FRÍO

Es una enfermedad sistémica inflamatoria, caracterizada por episodios intermitentes de erupción semejante a la urticaria, comúnmente acompañada de artralgias y ocasionales mialgias, junto a fiebre y conjuntivitis después de una exposición generalizada al frío.¹⁸

CINCA/NOMID

Esta enfermedad autoinflamatoria se caracteriza por presentar sus síntomas iniciales desde el nacimiento o durante el período neonatal. Las manifestaciones cutáneas se encuentran en el 100% de los niños afectados y consisten de un exantema de tipo urticariforme no pruriginoso de curso migratriz. La erupción es permanente.

El compromiso de sistema nervioso central se debe a la irritación meníngea crónica.

ca (infiltración de polimorfonucleares), que ocasiona la aparición de convulsiones, cefaleas, episodios de hemiplejía transitoria e inclusive espasticidad de miembros inferiores.

El daño sensorial se incrementa con la evolución de la enfermedad, con desarrollo de defectos visuales progresivos y ceguera, así como de sordera de percepción progresiva.

La gravedad del compromiso articular varía en los pacientes desde artralgias, con tumefacción episódica, hasta aquellos niños en los que se desarrolla artropatía grave (con correlación radiológica) de sobrecrecimiento rotuliano y epifisario-metafisario, asociado a derrame articular, con el advenimiento posterior de graves contracturas articulares y discapacidad funcional. En este último caso, por lo general la artropatía debuta en el primer año de vida.

Es característica también la aparición de hepatoesplenomegalia y poliadenopatías.

Los brotes de la enfermedad se acompañan de fiebre.²²

Examen de laboratorio

Se revela durante los episodios de activación: anemia, leucocitosis y reactantes de fase aguda elevados.

Tratamiento

En general no se observa respuesta a antiinflamatorios, corticoides e inmunosupresores. Recientemente se ha observado mejoría del cuadro clínico con la utilización de etanercept.²³

ARTRITIS ESTÉRIL PIÓGENA, PIODERMIA GANGRENOSA Y ACNÉ (PAPA)

Esta enfermedad se caracteriza por inflamación grave y destructiva de las articulaciones, además de compromiso dérmico.

Etiología

Mutaciones en el gen CD2BP1 (PSTPIP), mapeado en el cromosoma 15q24, provocan este trastorno de herencia autosómica dominante.²⁴

Patogénesis

En pacientes con PAPA, mutaciones genéticas (A230T y E250Q) en la proteína

CD2BP1, incrementan considerablemente su unión a la proteína pirina. Concomitantemente se ha detectado aumento de la producción de IL-1 β . La proteína mutada CD2BP1 (que interviene en la organización del citoesqueleto) atenúa la interacción de pirina con una fosfatasa asociada denominada PTP-PEST y provocaría hiperfosforilación de la primera.²⁴

Manifestaciones clínicas

Este síndrome compromete varios órganos, aunque algunos pacientes pueden presentar pocas características.

El compromiso articular habitualmente aparece durante la pubertad y típicamente precede a las manifestaciones dérmicas. Característicamente el compromiso es periférico, grave y destructivo. Radiológicamente se observa proliferación perióstica y a veces anquilosis.

Los pacientes presentan acné con cicatrices, de aparición temprana en la adolescencia y que se prolonga hasta la adultez. La piodermia gangrenosa es una característica mayor del síndrome. También presentan abscesos estériles en sitios de inyección.²⁵

Tratamiento

Hasta la fecha la mayoría de las opciones terapéuticas son poco efectivas. Actualmente, se piensa que el uso de antagonistas del receptor de IL-1 (anakinra) podría ser una posibilidad para su manejo ante las citoquinas involucradas en su patogénesis.²⁵

SÍNDROME BLAU

Es la única enfermedad autoinflamatoria con mutación conocida, que no se asocia con fiebre periódica. Se hereda como autosómica dominante.

Etiología

Se debe a la mutación en CARD15/NOD2 (cromosoma 16), gen que también causa susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad de Crohn.^{26,27}

Patogénesis

Aún no ha sido aclarada.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico comienza alrededor del año de edad, manifestándose como sinovitis

FIGURA 1. Manifestaciones clínicas que orientan a los diagnósticos de síndromes febriles recurrentes

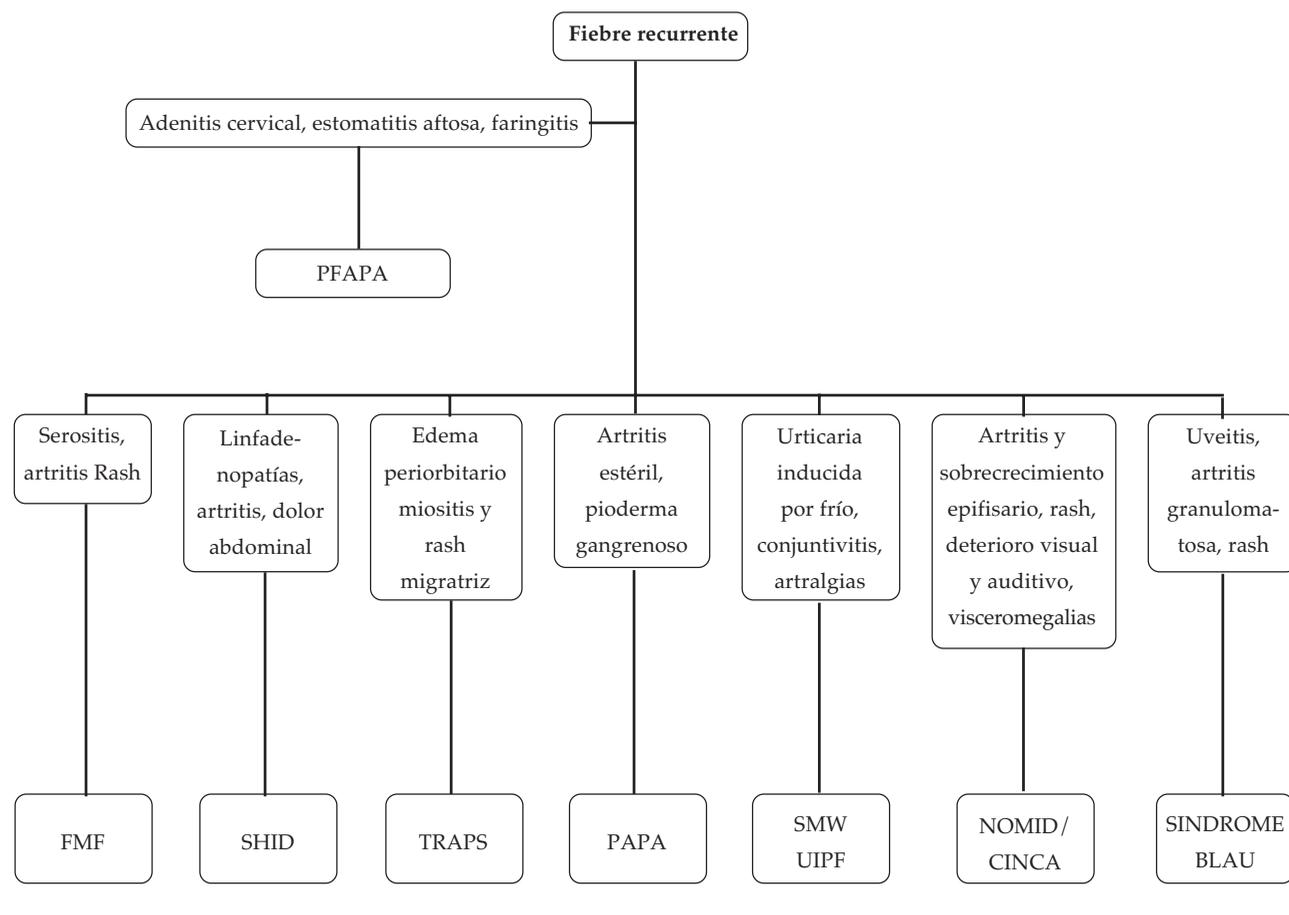


TABLA 3. Hallazgos genéticos y características clínicas de los síndromes autoinflamatorios

	FMF	SHID	PAPA	MWS	FCAS	NOMID	BLAU	TRAPS
Herencia	Recesiva	Recesiva	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante
Gen	MEFV	MVK	CD2BP1	CIAS1	CIAS1	CIAS1	CARD15	TNFRSF1A
Cromosoma	16p13	12q24	15q24	1q44	1q44	1q44	16q12	12p13
Proteína	Pirina	Mevalonato kinasa	CD2BP1	Criopirina	Criopirina	Criopirina	CARD 15	TNF receptor 1 (p55)
Clínica distintiva	Serositis, artritis, eritema erisipeloide	Adenopatías, dolor abdominal, erupción maculopapular	Artritis destruictiva estéril, piodermia gangrenosa	Urticaria, conjuntivitis, sordera neurosensorial	Urticaria, conjuntivitis, artralgias	Urticaria, uveítis, artropatía, meningitis aséptica	Artritis, uveítis y erupción granulomatosa	Edema periorbitario, mialgias y erupción migratriz

exuberante de grandes y pequeñas articulaciones, uveítis granulomatosa y exantema papuloescamoso de color salmón/tostado.²⁸⁻³⁰

Otras manifestaciones incluyen granulomas asintomáticos del hígado y riñón, así como vasculitis craneal, aórtica y mesentérica.

Tratamiento

Desafortunadamente, el único tratamiento efectivo para la enfermedad articular y ocular es la corticoterapia sistémica. Hay información anecdótica de una respuesta favorable a infliximab.

FIEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITIS AFTOSA, FARINGITIS, ADENITIS (PFAPA)

Entre los síndromes periódicos considerados, el PFAPA es tal vez la afección que el pediatra enfrenta con mayor frecuencia.

En este grupo de pacientes, a diferencia de las entidades descritas previamente, no se ha identificado una base genética causal hasta el momento. Las primeras descripciones datan del año 1987 por Marshall y se ha identificado en pacientes de todas las etnias con alta frecuencia.

Patogénesis

Se desconoce hasta el momento, aunque existe una constante especulación acerca del posible papel de las infecciones o de un mecanismo inflamatorio en la etiología de este síndrome.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas habitualmente comienzan antes de los 5 años y su frecuencia disminuye en el tiempo.

Las características clínicas incluyen: episodios de fiebre (> 39°C) de una duración de 3 a 6 días, con recurrencias cada 3 a 8 semanas, acompañada de estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales (sin signos de infección respiratoria) o sin ellas. Sólo la minoría de los casos presentan artritis. El dolor abdominal leve suele ser una característica habitual del brote. Generalmente estos brotes están precedidos por pródromos como: malestar general, cefaleas, fatiga e irritabilidad.

Los ataques ocurren durante un lapso variable de 1 a 15 años.

Laboratorio

Durante los ataques se observa leucocitosis y eritrosedimentación acelerada. Los estudios inmunológicos son normales y los cultivos, negativos.

Tratamiento

En la mayoría de estos niños se demuestra una pobre respuesta al tratamiento con AINE (ibuprofeno o paracetamol). Thomas y Padeh observaron que un curso corto de corticoides (1 o 2 dosis de metilprednisona 1-2mg/kg/día) fue altamente efectivo en abortar el brote, pero con tendencia a una mayor recurrencia. En algunos pocos niños, se observó eficacia terapéutica al utilizar profilácticamente cimetidina, que actúa como inmunomoduladora. Otros pacientes, mediante la realización de adenoidectomía han alcanzado la remisión completa.

El curso a largo plazo es absolutamente benigno, sin presentar secuelas. No se observan alteraciones de los parámetros de crecimiento y desarrollo.^{1,31-36} ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Arav-Boger R, Spierer Z. Periodic Syndromes of Childhood. *Advances in Pediatrics* 1997; 44:389-429.
2. McDermott M, Frenkel J. Hereditary periodic fever syndromes. *Neth J Med* 2001; 59:118-125.
3. Hull K, Shoham N, Chae JJ, Aksentijevich I, Kastner D. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:61-69.
4. Touitou I, Lesage S, McDermott M, Cuisset, Hoffman H, Dode C, Shoham N, Aganna E, Hugot J, Wise C, Waterham H, Pugnere D, Demaille J, Sarrauste C. Infervers: An evolving mutation database for autoinflammatory syndromes. *Hum Mutat* 2004; 24:194-198.
5. Ozen S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease. *Eur J Pediatr* 2003; 162:449-454.
6. Tunca M, Ben-Chetrit E. Familial mediterranean fever in 2003. Pathogenesis and management. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(Suppl. 30):S49-S52.
7. Langevitz P, Livneh A. Third International Conference on Familial Mediterranean Fever and other Hereditary Inflammatory Disorders. *IMAJ* 2003; 5:148-150.
8. Frenkel J, Houten S, Waterham H, Wanders R, Rijkers G, Kimpen J, Duran R, Poll-The B, Kuis W. Mevalonate-kinase deficiency and Dutch Type Periodic Fever. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:525-532.
9. Drenth J, Haagsma C, van der Meer J, International Hyper-IgD Study Group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome: The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine* 1994; 73:133-144.
10. Frenkel J, Willemsen M, Weemaes C, Dorland L, Mayatepek. Increased urinary leukotriene E4 dur-

- ing febrile attacks in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arch Dis Child* 2001; 85:158-159.
11. Frenkel J, Schellens I, Saskia M, Rijkers G, Waterham H, Kuis W. Caspase-1, the link between mevalonate kinase deficiency and inflammation. *Arthritis Rheum* 2003; S254.
 12. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, Dean J, Kelley R, Kastner D. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2645-2651.
 13. Hull K, Drewe E, Aksentijevich I, Singh H, Wong K, McDermott E, Dean J, Powell R, Kastner D. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine* 2002; 81:349-368.
 14. Galon J, Aksentijevich I, McDermott M, O'Shea J, Kastner D. TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:479-486.
 15. Drenth J, van der Meer J. Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med* 2001; 345(24):1748-1757.
 16. Toro J, Aksentijevich I, Hull K, Dean J, Kastner D. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. A novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000; 136:1487-1494.
 17. Dodé C, André M, Bienvenu T, Hausfater P, Pecheux C, Bienvenu J, Lecron J, Peinert P, Cattán D, Piette J, Szajnert M, Delpéch M, Grateau G, and the French Hereditary Recurrent Inflammatory Disorder Study Group. The enlarging clinical, genetic and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2181-2188.
 18. Aganna E, Martinon F, Hawkins P, Ross J, Swan D, Booth D, Lachmann H, Gaudet R, Woo P, Feighery C, Cotter F, Thome M, Hitman G, Tschopp J, McDermott M. Association of mutations in the NALP3/CIAS1/PYPAF1 gene with a broad phenotype including recurrent fever, cold sensitivity, sensorineural deafness and AA amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2445-2452.
 19. Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae J, Watford W, Hofmann S, Stein L, Russo R, Goldsmith D, Dent P, Rosemberg H, Austin F, Remmers E, Balow J, Rosenzweig S, Komarow H, Shoham N, Wood G, Jones J, Mangra N, Carrero H, Adams B, Moore T, Schikler K, Hoffman H, Lovell D, Lpinick R, Barron K, O'Shea J, Kastner D, Goldbach-Mansky R. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID). A new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46:3340-3348.
 20. Feldmann J, Prieur AN, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, Teillac-Hamel D, Fischer A, de Saint Basile G. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome is caused by mutations in CIAS1, a gene highly expressed in polymorphonuclear cells and chondrocytes. *Am J Hum Genet* 2002; 71:198-203.
 21. Hawkins P, Lachmann H, Aganna E, McDermott M. Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50:607-612.
 22. Prieur AM. A recently recognised chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:103-106.
 23. Federico G, Rigante D, Pugliese A, Ranno O, Catania S, Stabile A. Etanercept induces improvement of arthropathy in chronic infantile neurological cutaneous articular (CINCA) syndrome. *Scand J Rheumatol* 2003; 32:312-314.
 24. Shoham N, Centola M, Mansfield E, Hull K, Wood G, Wise C, Kastner D. Pyrin binds the PSTPIP1/CD2BP1 protein, defining familial mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(23):13501-13506.
 25. Lindor N, Arsenault T, Solomon H, Seidman C, McEvoy M. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:611-615.
 26. Miceli Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Hafner R et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001; 29:19-20.
 27. Wang X, Kuivaniemi H, Bonavita G, Mutkus L, Mau U, Blau E, et al. CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: A study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46(11):3041-3045.
 28. Jabs DA, Houk JL, Bias WB, Arnett FC. Familial granulomatous synovitis, uveitis and cranial neuropathies. *Am J Med* 1985; 78(5):801-804.
 29. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *J Pediatr* 1985; 107(5):689-693.
 30. Saini SK, Rose CD. Liver involvement in familial granulomatous arthritis (Blau syndrome). *J Rheumatol* 1996; 23(2):396-399.
 31. Thomas K, Feder H, Lawton A, Edwards K. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135:15-21.
 32. Long S. Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA)- What it isn't. What is it? *J Pediatr* 1999; 135:1-5.
 33. Padeh S, Breznia N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell J. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999; 135:98-101.
 34. Feder H. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:318-321.
 35. Galanakis E, Papadakis C, Giannoussi E, Karatzanis A, Helidonis E. PFAPA syndrome in children evaluated for tonsillectomy. *Arch Dis Child* 2002; 86:434-435.
 36. Marshall G, Edwards K, Butler J, Lawton A. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987; 110:43-46.