

Todos los meses tiene fiebre

Dra. Silvia Meiorin

Sección Reumatología
Hospital de Niños
Ricardo Gutierrez



Fiebre Periódica o Recurrente

Episodios de fiebre que duran de días a algunas semanas, separados por intervalos variables

- Infecciones → virales, urinarias, paludismo, brucelosis, borreliosis
- Oncológica → Leucemia, neuroblastoma, otros
- Autoinmune → LES, Behçet, Crohn

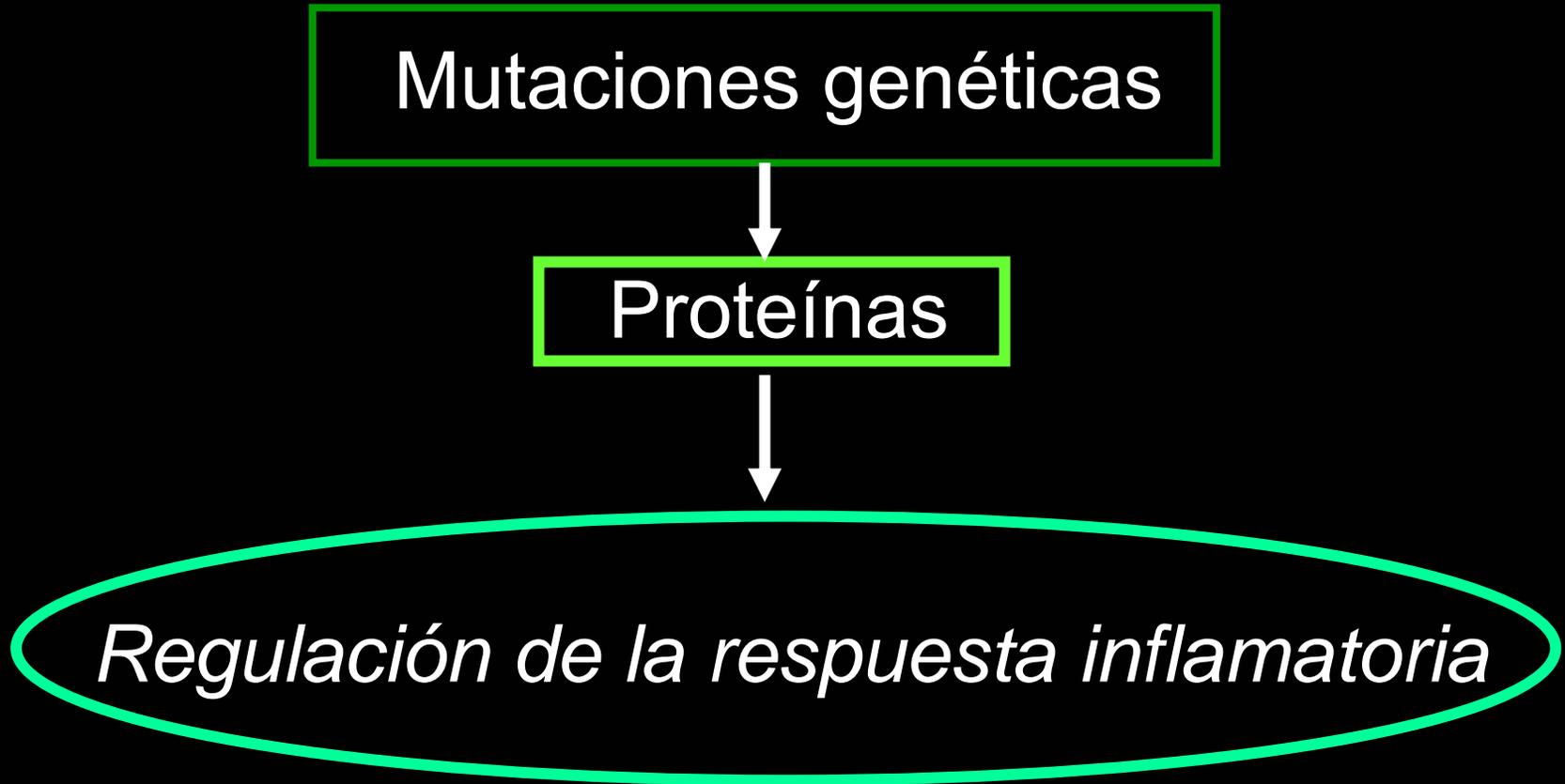
Autoinflamatorio

Enfermedades Autoinflamatorias

Mutaciones genéticas

Proteínas

Regulación de la respuesta inflamatoria



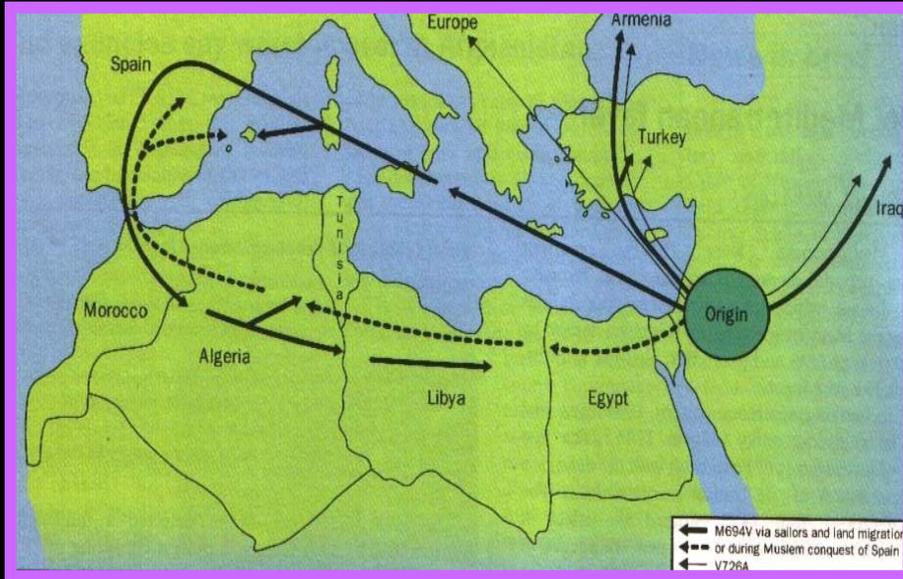
Síndromes Autoinflamatorios

Syndromes	OMIM*	Inheritance	Genes or Risk Factors
Hereditary periodic fever syndromes			
Familial Mediterranean fever (FMF)	249100	Autosomal recessive	<i>MEFV</i>
TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS)	142680	Autosomal dominant	<i>TNFRSF1A</i>
Hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome (HIDS)	260920	Autosomal recessive	<i>MVK</i>
Familial cold autoinflammatory syndrome (FCAS)	120100	Autosomal dominant	<i>CIAS1/NALP3/PYPAF1</i>
Muckle-Wells syndrome (MWS)	191100	Autosomal dominant	<i>CIAS1/NALP3/PYPAF1</i>
Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)/ chronic infantile neurologic cutaneous and articular (CINCA) syndrome	607115	Sporadic, autosomal dominant	<i>CIAS1/NALP3/PYPAF1</i>
Idiopathic febrile syndromes			
Syndrome of periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA)	—	Not usually familial	—
Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA)	604302	Complex	IL-6, MIF polymorphisms
Adult-onset Still's disease	—	Not usually familial	—
Granulomatous disorders			
Crohn's disease	266600	Complex	<i>NOD2/CARD15, ABCB1 (Ala893), MEFV (?)</i>
Chronic granulomatous synovitis with uveitis and cranial neuropathy (Blau syndrome)	186580	Autosomal dominant	<i>NOD2/CARD15</i>
Early onset sarcoidosis	609464	Sporadic, autosomal dominant	<i>NOD2/CARD15</i>
Pyogenic disorders			
Syndrome of pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne (PAPA)	604416	Autosomal dominant	<i>PSTPIP1</i>
Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)	259680	Sporadic, autosomal recessive	<i>LPIN2</i> , when associated with congenital dyserythropoietic anemia (Majeed syndrome)
Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome (SAPHO)	—	Not usually familial	—
Hemophagocytic disorders			
Primary hemophagocytic lymphohistiocytosis	603553, 607624	Autosomal recessive	<i>PRF1, RAB27A</i>
Macrophage activation syndrome (MAS)	—	Not usually familial	Pediatric rheumatic diseases
Complement disorders			
Hereditary angioedema	108100	Autosomal dominant	<i>C1NH</i>
Vasculitic syndromes			
Behçet's disease	109650	Complex	<i>HLA-B51</i>

Fiebres Periódicas Hereditarias

- Fiebre Mediterránea Familiar
- Deficiencia de Mevalonato Kinasa
- Síndrome TRAPS

FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR

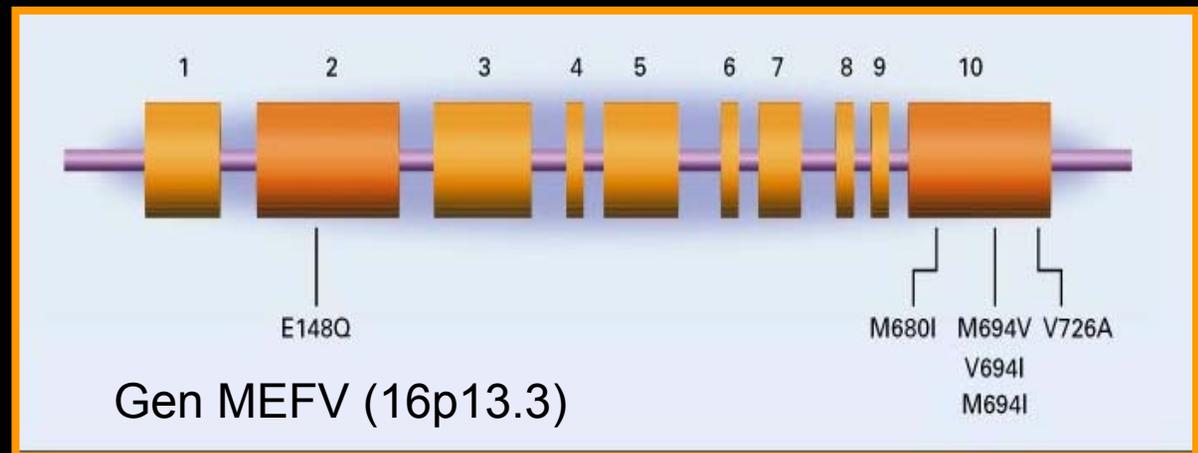


Prevalencia Portadores

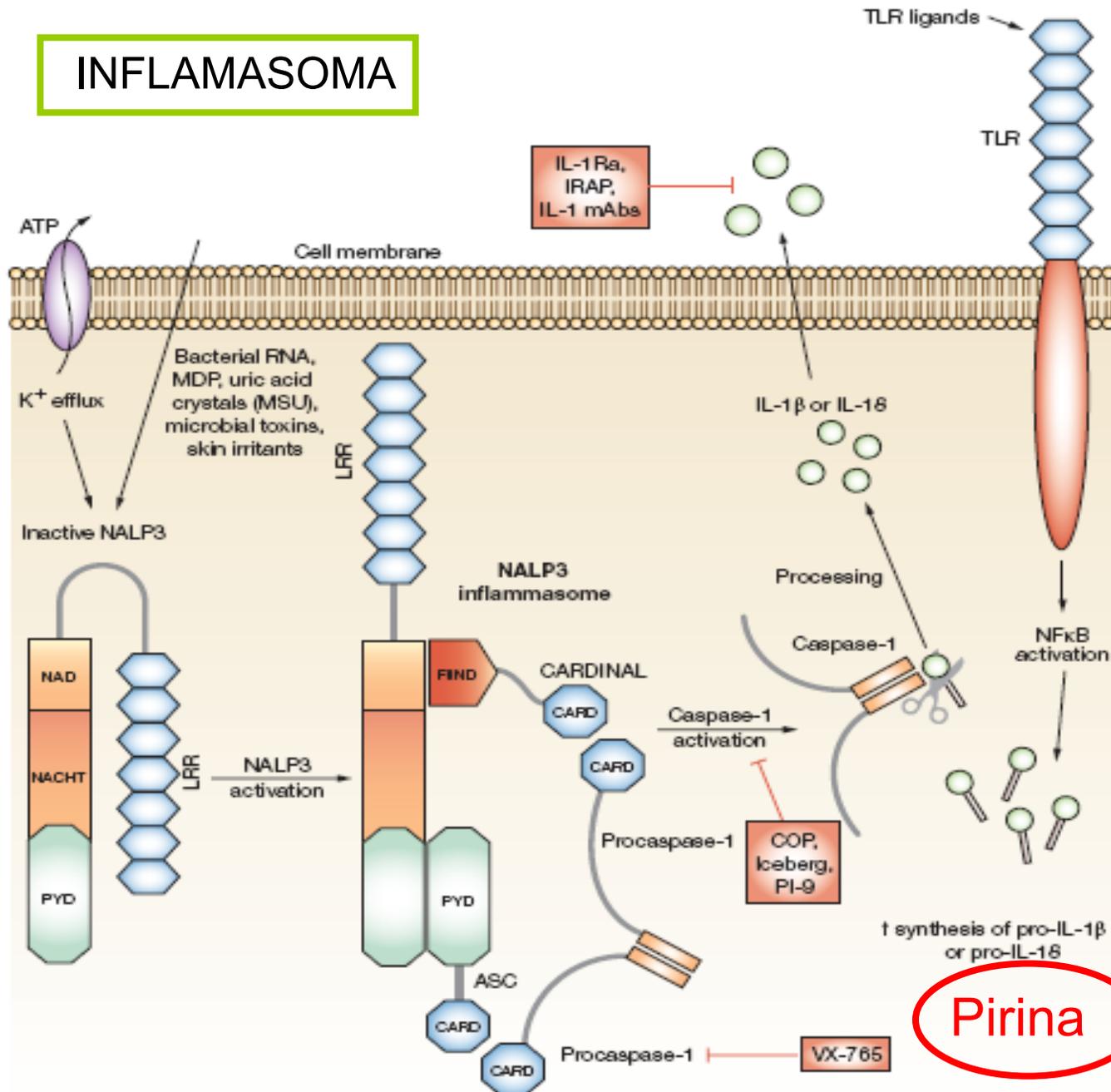
- . Armenios 1/3
- . Judíos Askhenazi 1/5
- . Turcos 1/6

- Autosómica
recesiva

- *PIRINA*

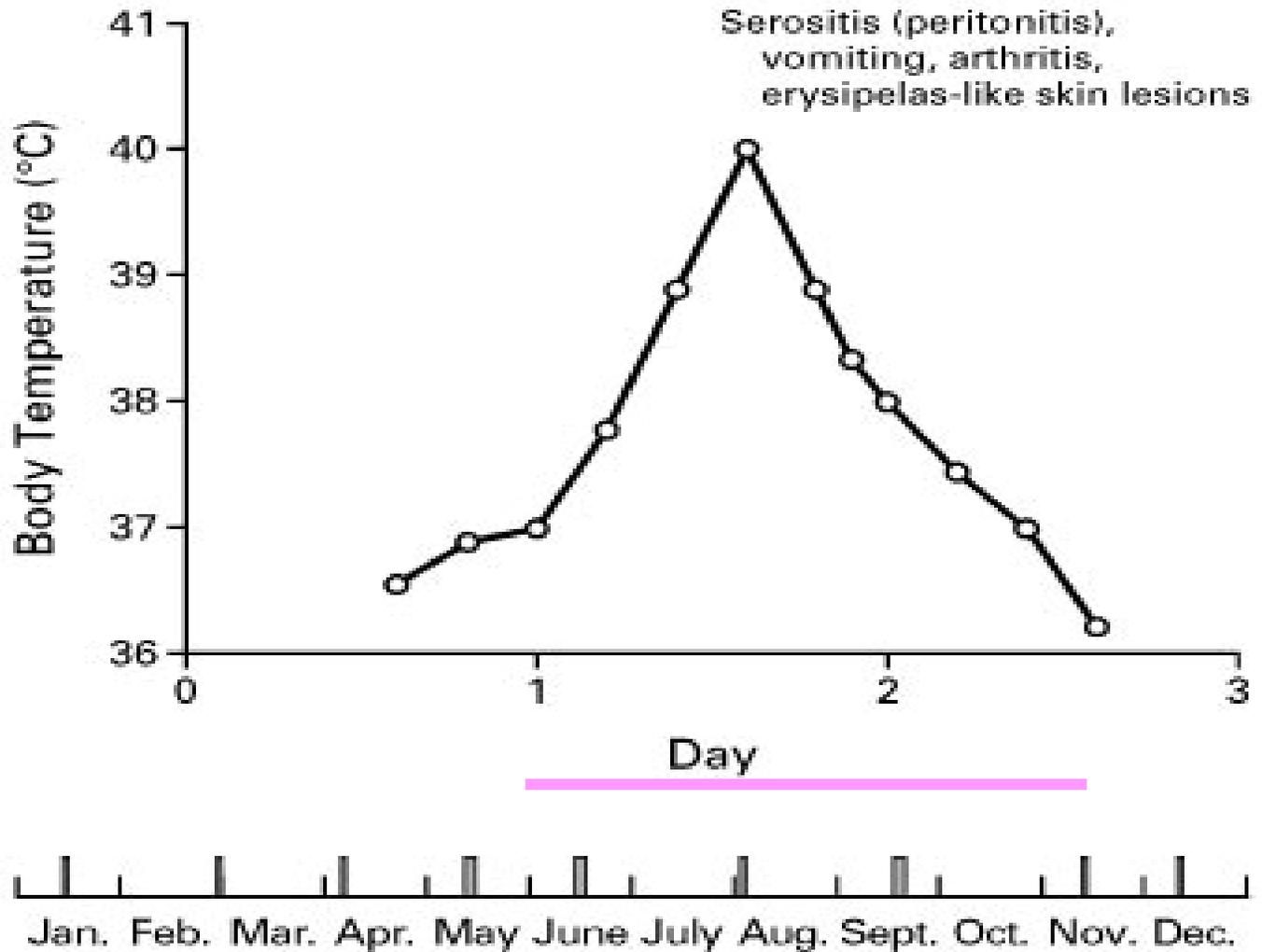


INFLAMASOMA

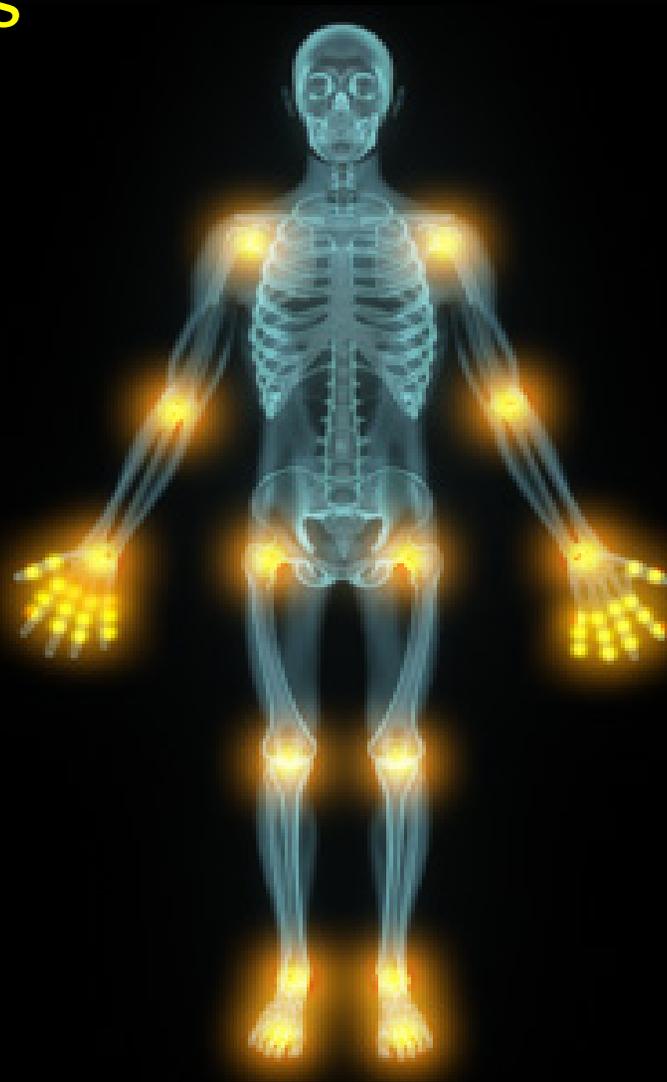


Pirina

A Familial Mediterranean Fever



Manifestaciones clínicas



Pleuritis 20-33%

Peritonitis 90%

Erisipela-like 20%

Mialgias

Cefaleas,
convulsiones

Pericarditis 5%

Artritis 50-70%
(crónica 5%)

Vasculitis

Laboratorio

- ✓ ↑ Reactantes de fase aguda
- ✓ Laboratorio *normal* entre los ataques
- ✓ Amiloide A sérico (SAA) ↑

AMILOIDOSIS

Fenotipo I

Ataques típicos de fiebre

Fenotipo II

No precedidos por fiebre

Factores de riesgo

- Historia familiar de AA (OR 3.15)
- M694V
- Polimorfismo SAA 1 (OR 7)
- Sexo masculino (OR 4)
- ***País de residencia***

Tratamiento



COLCHICINA

REMISIÓN

COMPLETA
64%

PARCIAL
31%

NO RTA.
5-10%

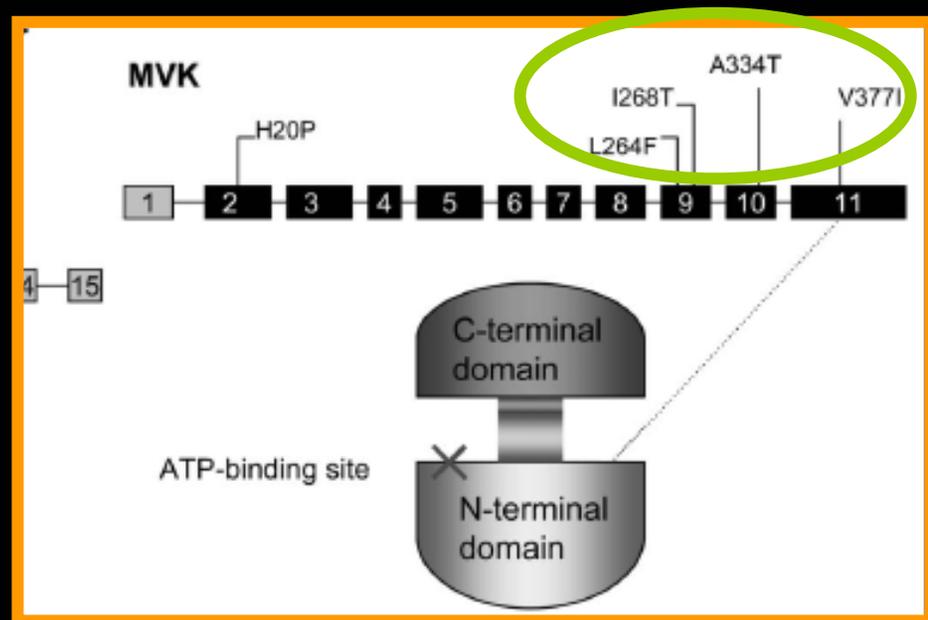
Anakinra *

Previene recurrencias / Amiloidosis

DEFICIENCIA MEVALONATO KINASA (Síndrome de Hiper IgD)

- ✓ Etnia europea → Holandeses (55%)
- ✓ 70% ptes → 1° año de vida

Gen MVK
(12q24)

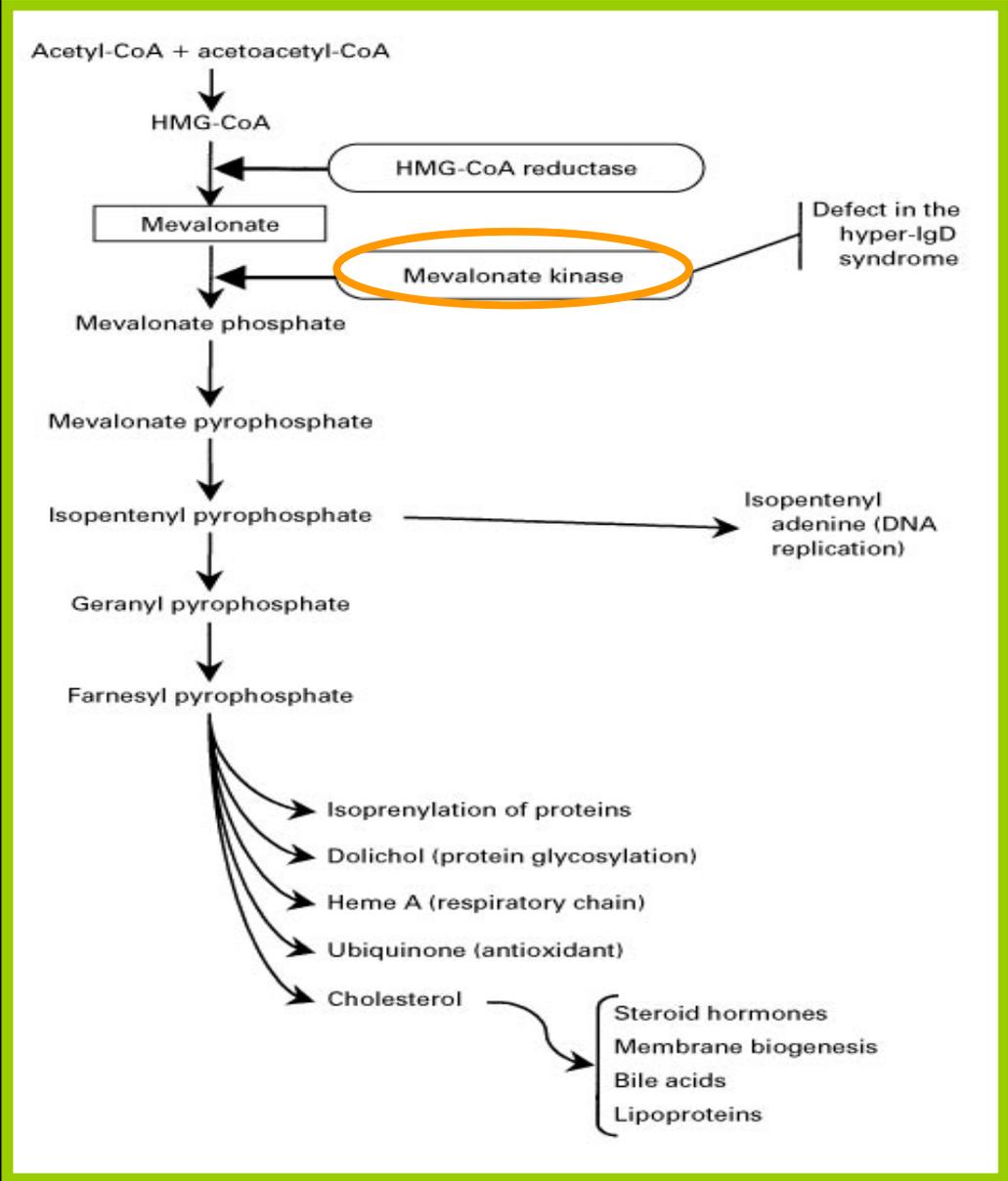


MEVALONATO KINASA

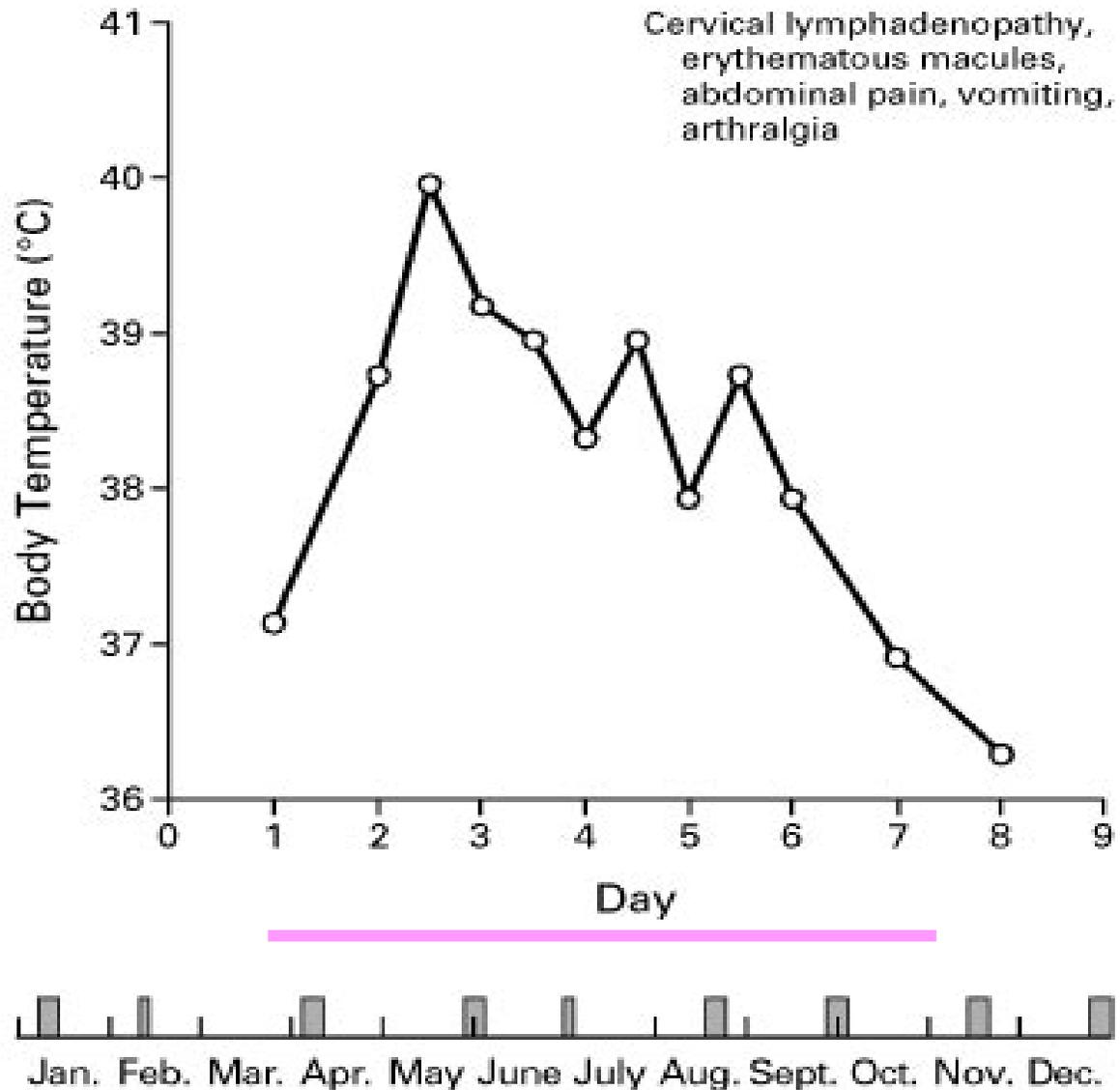


HIDS

ACIDURIA
MEVALÓNICA



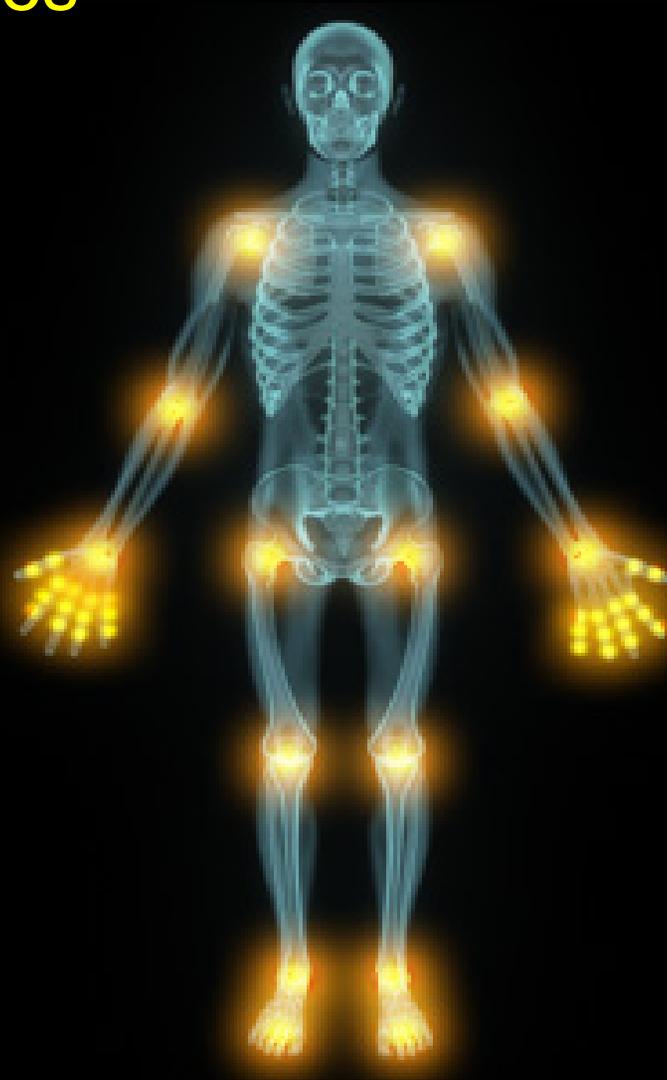
B Hyper-IgD Syndrome



Manifestaciones Clínicas

Hepato
esplenomegalia

Dolor abdominal



Linfadenopatías

Artritis/algias
(80%)

Máculo-pápulas, urticaria, petequias, nódulos



Takada '03

Laboratorio

- ✓ Leucocitosis, trombocitosis
- ✓ ↑ ERS
- ✓ **IgD** (>100 IU/ml)
 - Ausente < 3 años (a veces)
 - No correlación con intensidad de ataques
- ✓ ↑ IgA (83%)
- ✓ ↑ excreción urinaria de Acido Mevalónico
(4-28 mmol/mol creatinina)

Tratamiento

✓ Episodio → Prednisona 1 mg/kg/día



↑ frecuencia → tto continuo

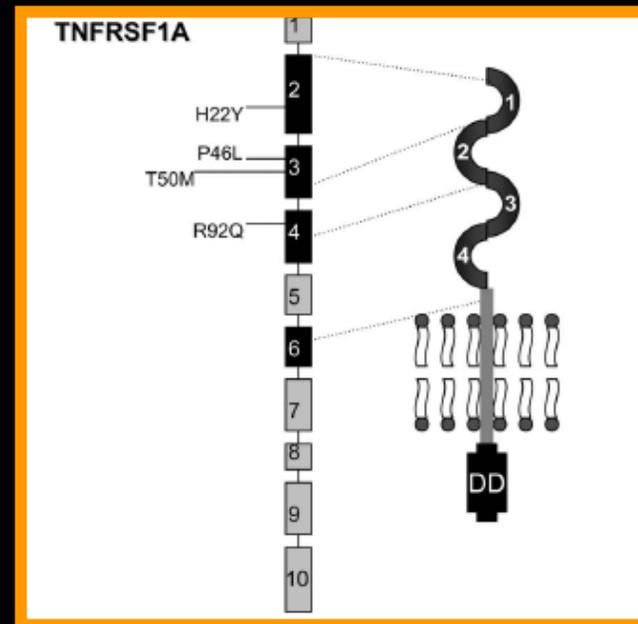
- Etanercept (anti TNF)
- Anakinra (anti IL-1)

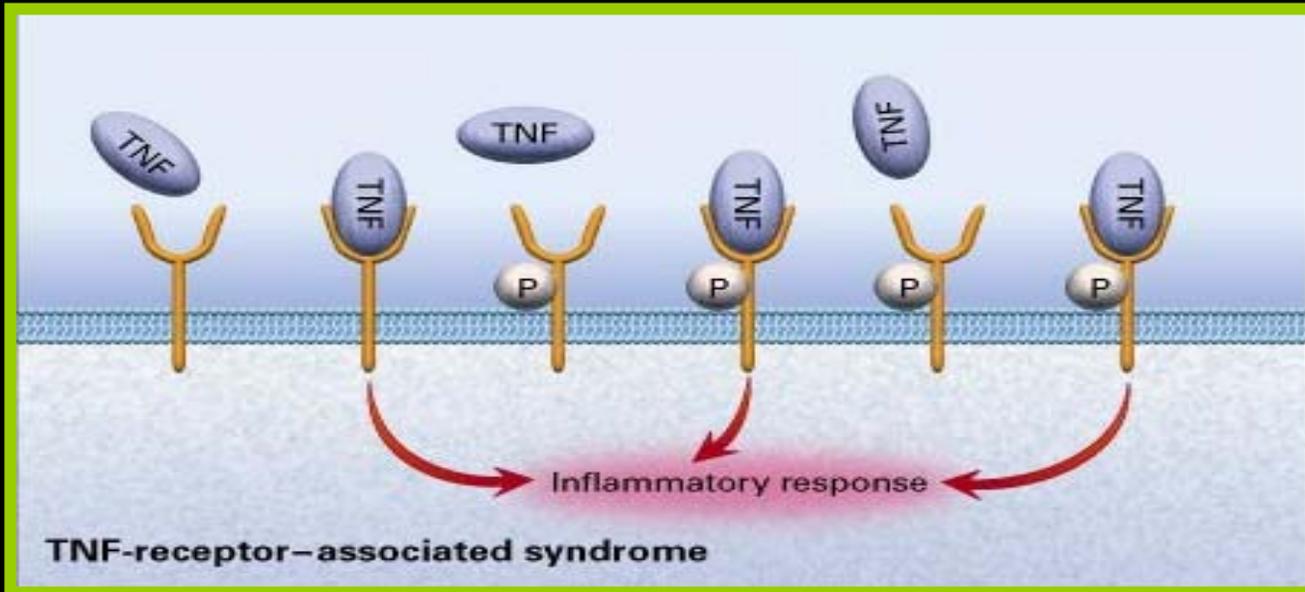
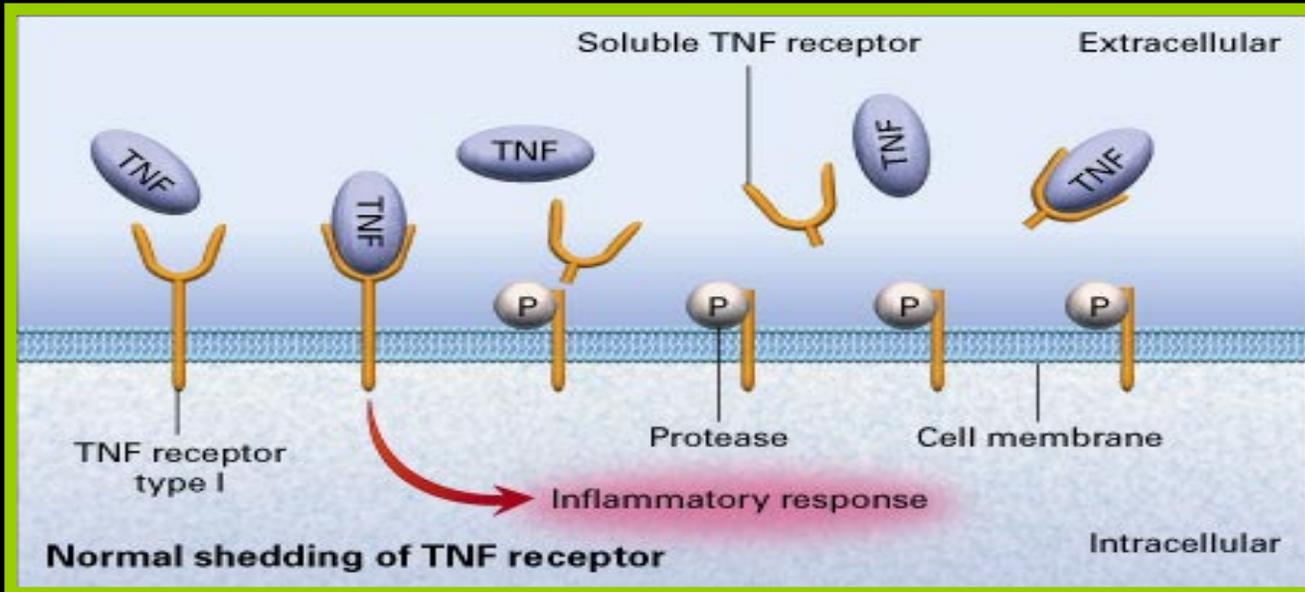
✓ Sinvastatina (6 adultos)

SINDROME AUTOINFLAMATORIO ASOCIADO AL RECEPTOR TNF- α (TRAPS)

- ✓ Varios grupos étnicos (↑ Irlandeses y Escoceses)
- ✓ Edad de inicio ↑ Lactancia o infancia

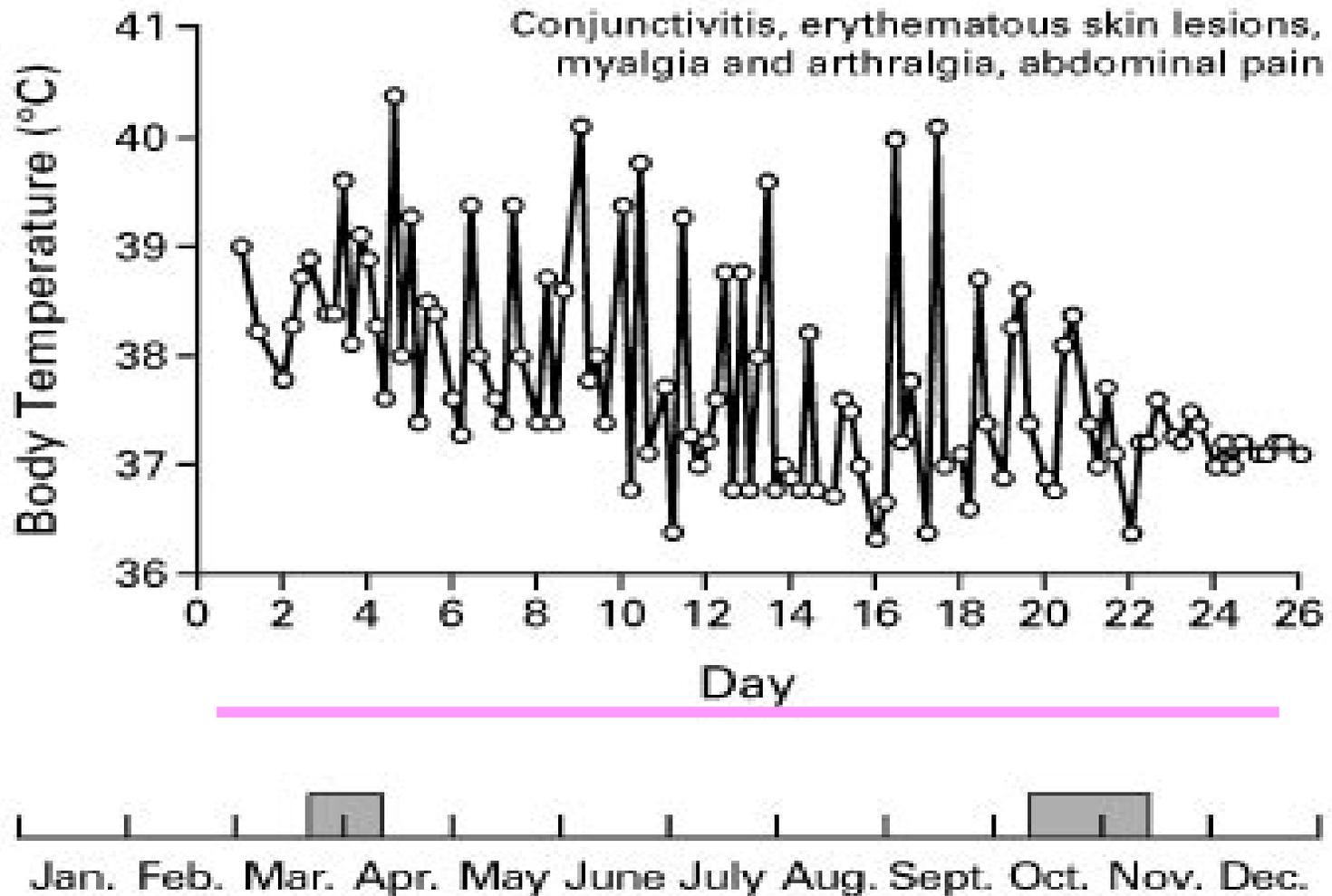
Gen TNFRSF1A
(12p13)





C

TNF-Receptor-Associated Periodic Syndrome



Manifestaciones Clínicas

Edema periorbitario,
inyección conjuntival
(81%)

Linfadenopatías

Dolor torácico

Piel
(69%)

Dolor abdominal
(94%)

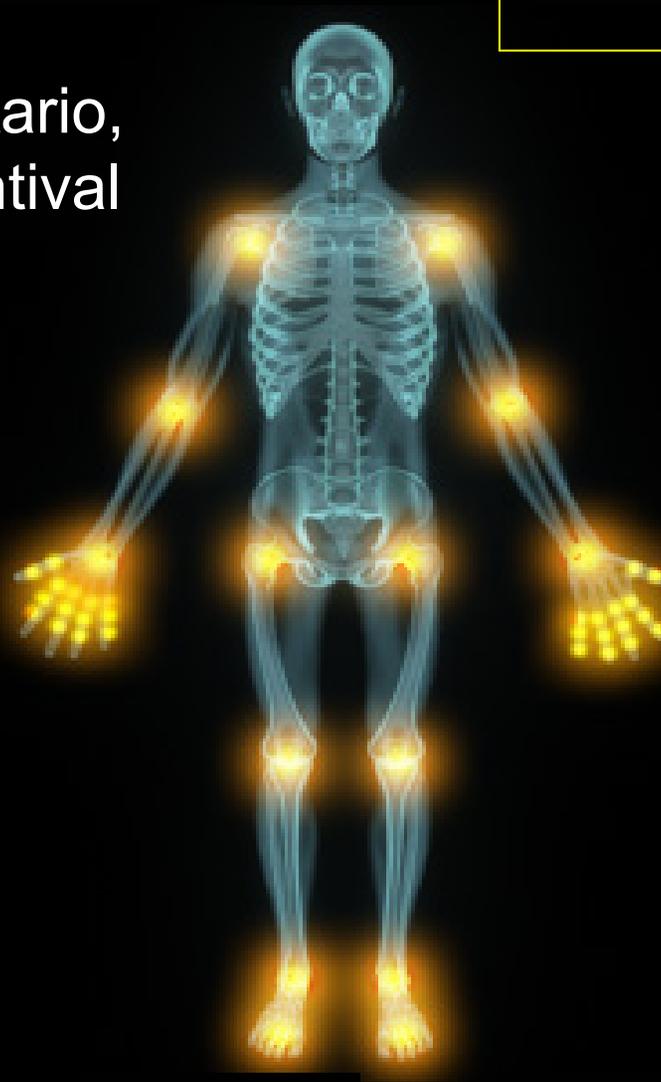
Dolor testicular
(50%)

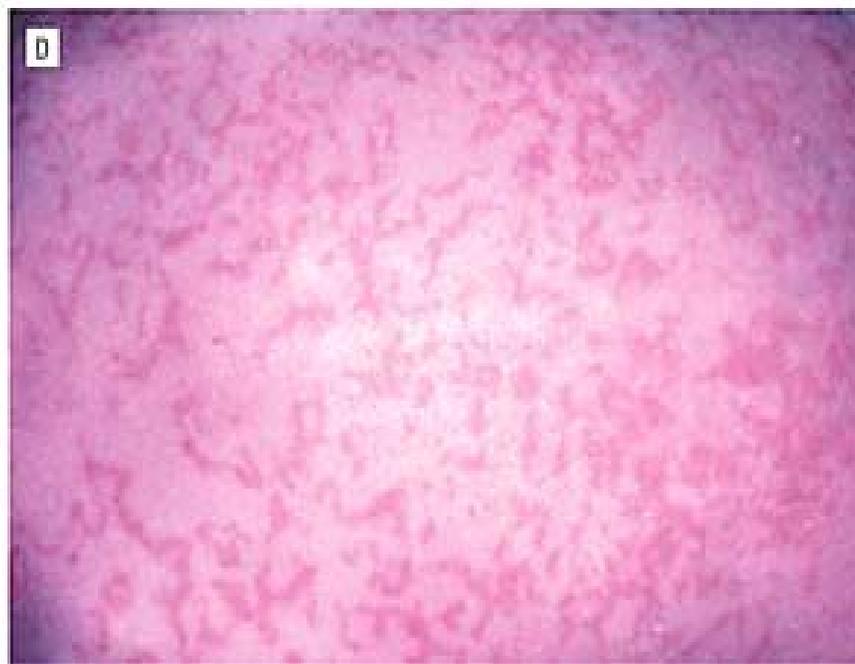
Amiloidosis
(14-25%)

Hernia inguinal

Artritis / algias

Mialgias (94%)





TRAPS

Laboratorio

- ✓ Reactantes de fase aguda elevados
- ✓ Aumento policlonal de Ig (IgA)
- ✓ ↑ IgD en 13% de los pacientes

TRAPS

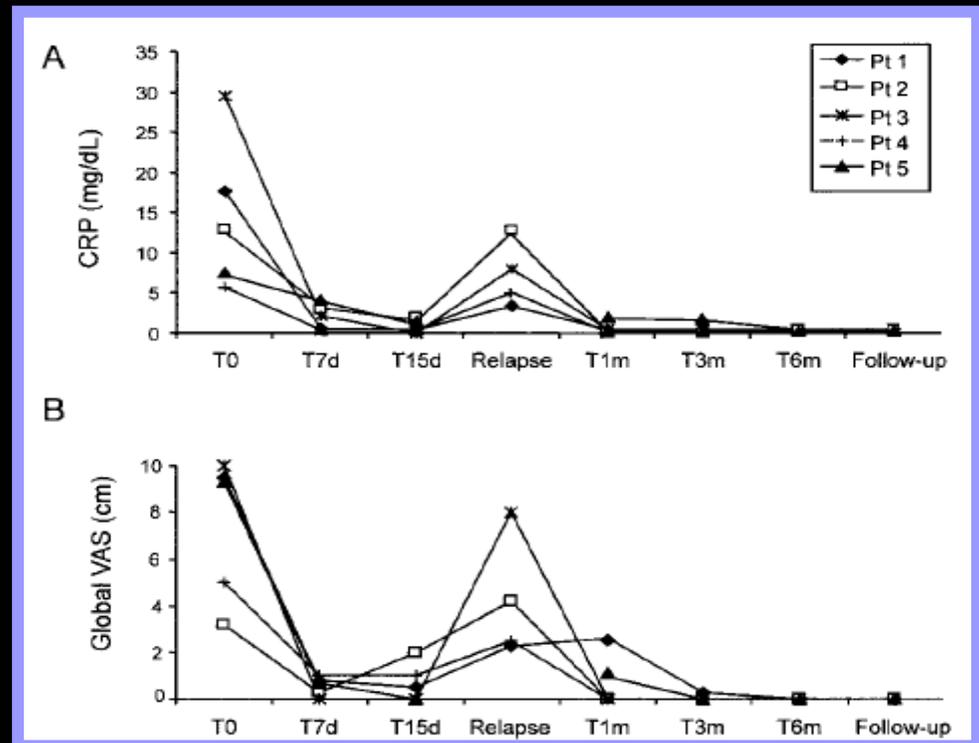
Tratamiento

- ✓ Corticoides - Dosis altas (> 20 mg/día)

Curso crónico

- Etanercept (anti TNF)
- Anakinra (anti IL-1)

Gattorno '08

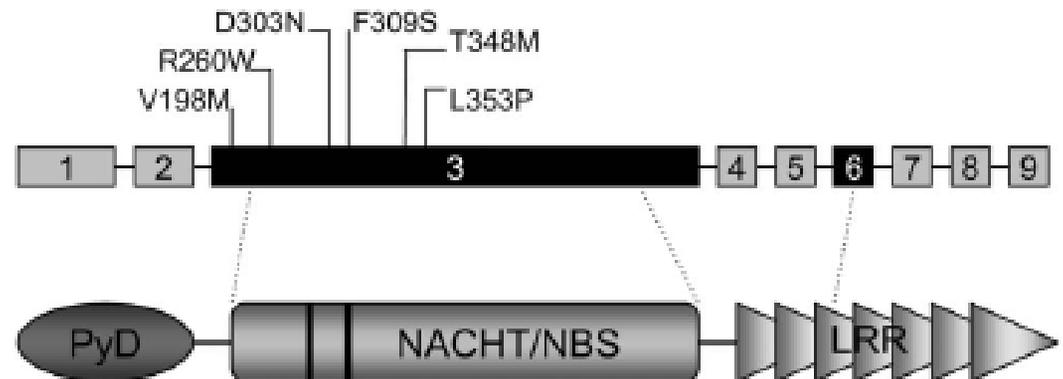


Criopirinopatías



- FCAS
(Urticaria familiar por frío)
- MUCKLE-WELLS
- NOMID / CINCA

Cryopyrin/NALP3/PYPAF1



CIAS1 / NLRP3



Criopirina



FENOTIPO / PRONOSTICO

FCAS

MUCKLE-WELLS

NOMID

	Duración ataques	Clinica	Amiloidosis
FCAS	< 1 día	Urticaria inducida x frío Artralgias Conjuntivitis	X
MWS	↑ días / continuo	Rash Urticariano Artritis Conjuntivitis Sordera	X
CINCA / NOMID	Continuo	Rash urticariano Sobrec. Epifisario Meningitis Retraso mental Sordera	X

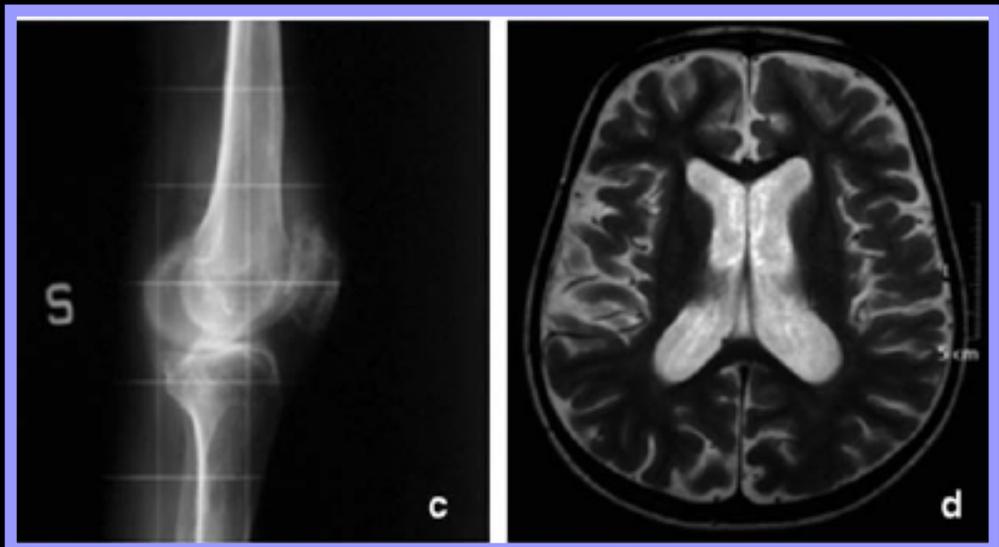


Padeh '05



Source: Nat Clin Pract Rheumatol ©2008 Nature Publishing Group

Gattorno '08



Tratamiento

- MWS

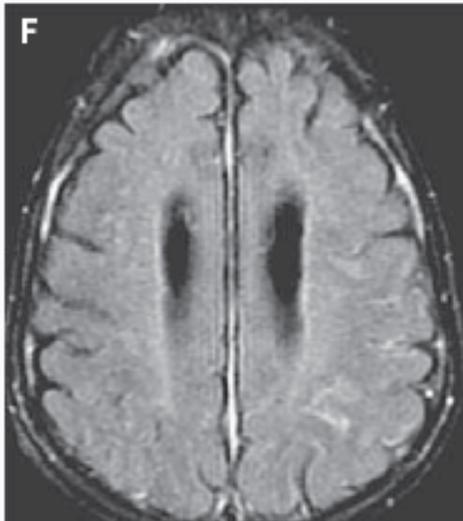
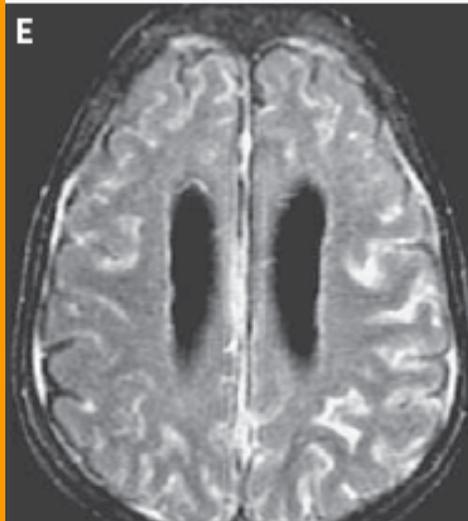
Anakinra

Canakinumab (anti IL-1)

- CINCA

Before Anakinra Treatment

After Anakinra Treatment



CINCA

Anakinra
(anti IL-1)

*Fiebre Periódica, Estomatitis
Aftosa, Faringitis y Adenitis*

(PFAPA)

PFAPA

- Síndrome esporádico, no familiar
- Inicio < 5 años de edad (90%)
- Ataques → duración 3 a 6 días
- Intervalos libres → 2 a 8 semanas (X 28 días)
- Fiebre de inicio abrupto, decaimiento, faringitis y adenopatías cervicales dolorosas
- 70% úlceras dolorosas
- Artralgias (15 %), dolor abdominal (42%)
- Leucocitosis, ERS < 60 mm/hs
- Asintomático entre crisis, crecimiento normal
- Buena respuesta a curso corto de esteroides

	Marshall `87	Feder `09	De Cunto `10
Edad X inicio (meses)	33	39.6	13
Duración (días)	4.8	4.1	4
Intervalo intercrisis (días)	28	29.8	21
Faringitis (%)	72	85	100
Adenitis cervical (%)	88	62	83
Estomatitis aftosa (%)	70	38	67
Dolor abdominal (%)	-	41	42
Artralgias / mialgias (%)	-	-	17

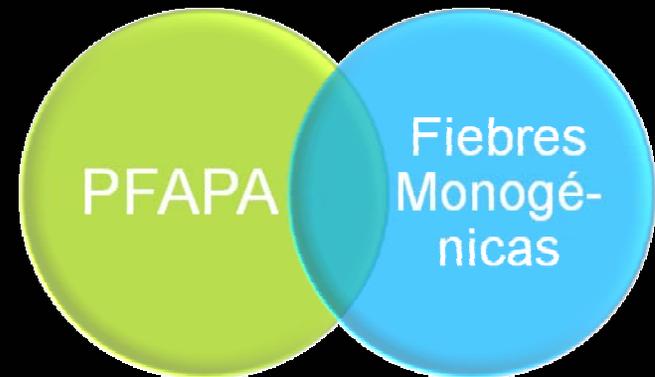
Criterios Diagnósticos

✓ PFAPA

- Debut < 5 años.
- Síntomas constitucionales (ausencia de otros signos de infección respiratoria)
 - + 1 de los siguientes signos:
 - Estomatitis aftosa
 - Faringitis
 - Linfadenopatías cervicales
- Intervalos asintomáticos
- Exclusión de neutropenia cíclica.
- Crecimiento y desarrollo normal

✓ Fiebre periódicas Hereditarias

- Cuadro clínico
- Estudio genético



Cuándo pedir un test genético?

- < edad al inicio
- Dolor abdominal
- Aftosis
- Dolor torácico
- Diarrea
- Historia familiar

Gattorno `08

Score diagnóstico

$$-(0.067 \times \text{edad}) + (1.494 \times \text{dolor abdominal}) - (1.504 \times \text{aftosis}) + (1.958 \times \text{dolor torácico}) + (0.901 \times \text{diarrea}) + (1.503 \times \text{historia familiar})$$

Bajo riesgo ← 1.32 → Alto riesgo

Paciente c con fiebre periódica

↓
Valorar probabilidad

Alta

Baja

↓
Test genético

↓
Seguimiento (6-12 m)

↓
Duración episodios

↓
< 2 días

↓
3-6 días

↓
> 7 días

↓
Persistencia

↓
Resolución
ó mejoría

MEFV

Vómitos

TNFRSF1A

• ↑ No

NO

Esplenomegalia

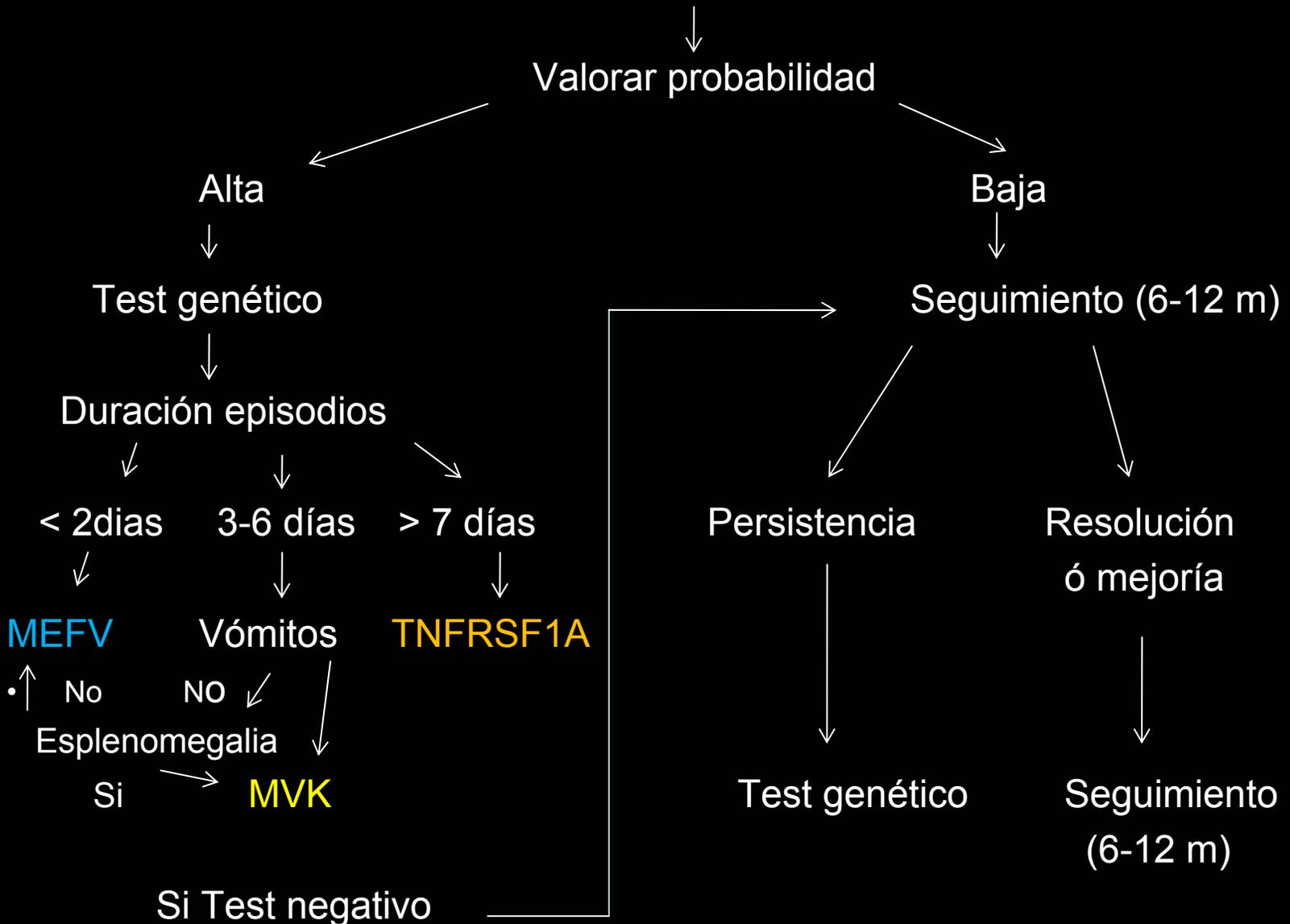
Si

MVK

↓
Test genético

↓
Seguimiento
(6-12 m)

Si Test negativo



Claves para el diagnóstico

- ✓ Fiebre episódica
- ✓ Síntomas / signos acompañantes
(Ausencia síntomas respiratorios)
- ✓ Rápido retorno normalidad
- ✓ Intervalos libres de síntomas
- ✓ Antecedentes familiares (clínica / amiloidosis)

*Descartar enfermedades infecciosas,
inflamatorias o neoplásicas*

*“Los síndromes periódicos a menudo
confunden,
pero recordar su existencia
puede evitar una extensa investigación...”*

