

Síndrome febril recurrente

María Vegas Carón: MIR-Pediatría. Hospital Clínico Universitario Salamanca. Salamanca. España.

M.ª del Carmen Mendoza Sánchez: Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Salamanca. Salamanca. España.

Mercedes González González: Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Salamanca. Salamanca. España.

INTRODUCCIÓN Y ANAMNESIS

El síndrome febril episódico o recurrente se define como:

- Tres o más episodios de fiebre durante 6 meses de duración variable cada uno de ellos (de días a semanas), sin ninguna causa que lo justifique.
- Existen intervalos de apirexia de al menos 2 semanas entre episodios.
- Los episodios febriles se repetirán en el tiempo de forma regular o irregular.

Debe diferenciarse de un episodio aislado de fiebre de origen desconocido o síndrome febril prolongado, definiéndose este como:

- Único episodio de fiebre, documentada superior a 38,3 °C, (lo que lo diferencia del síndrome febril recurrente donde deben existir al menos 3 episodios en 6 meses).
- De al menos 3 semanas de duración presente casi todos los días (lo que lo diferencia del síndrome febril recurrente donde la duración de los episodios es variable).
- Cuya causa no se identifica tras 3 semanas de evaluación ambulatoria o una semana de evaluación intrahospitalaria.

Entre las principales causas de síndrome febril recurrente encontramos:

Infecciones

La principal causa de síndrome febril recurrente es la infecciosa, y en la población pediátrica deberemos pensar en primer lugar en dentro de ellas deberemos pensar en primer lugar en una etiología vírica, si son procesos autolimitados, en diferentes órganos y no periódicos, sobre todo si existe una exposición ambiental (guardería, hermanos enfermos, padres fumadores...). Pensaremos sin embargo en una causa infecciosa bacteriana si los procesos febriles se producen en diferentes órganos de forma no periódica, debiendo descartar la presencia de alguna predisposición a los mismos, como la existencia de reflujo vesico-ureteral o la fibrosis quística.

Neoplasias/enfermedades autoinmunes

Son la segunda causa de síndrome febril recurrente. Existen múltiples enfermedades autoinmunes o conectivopatías causantes de este síndrome como LES, enfermedad inflamatoria intestinal (sobre todo Crohn), enfermedad de Still, Bechet...y algunas neoplasias como el linfoma. Para llegar a su diagnóstico, además de una correcta anamnesis y exploración física que identifique signos y síntomas específicos de cada enfermedad, es necesario solicitar pruebas complementarias de

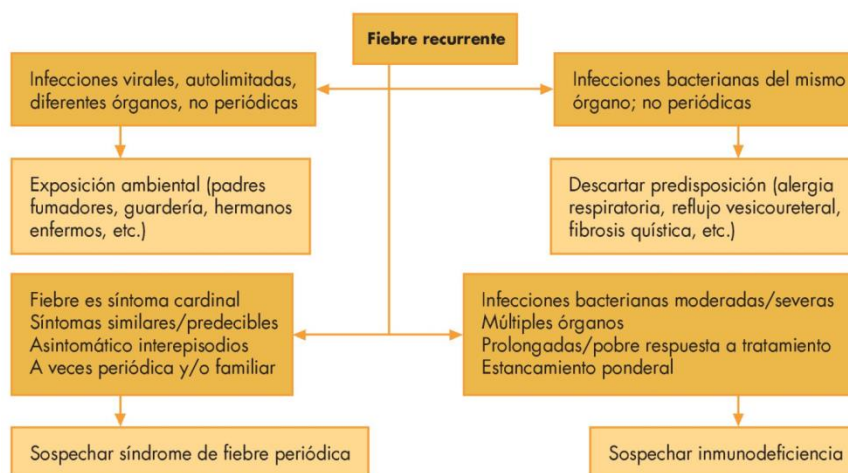
primer y segundo nivel (estudios inmunológico, médula ósea, pruebas de imagen con gammagrafía...) y en ocasiones de tercer nivel (biopsia ganglionar, endoscopia...).

Inmunodeficiencias primarias o secundarias

Son la tercera causa de síndrome febril recurrente. Debemos pensar en esta etiología en todo paciente pediátrico que presente fiebre infecciones bacterianas de repetición, severas y en múltiples órganos, con mala respuesta al tratamiento antibiótico, todo ello acompañado de estancamiento ponderoestatural.

Síndromes de fiebre periódica específicos (síndrome de PFAPA, neutropenia cíclica, fiebre mediterránea familiar...)

Constituyen la cuarta causa de síndrome febril recurrente. Debemos pensar en ella ante todo paciente que presente en los episodios la fiebre como síntoma cardinal acompañada de síntomas que son similares o predecibles en cada episodio. Además, el paciente estará siempre asintomático entre episodios y podrá existir una historia familiar positiva de estas enfermedades.



<http://www.apcontinuada.com/es/fiebre-origen-desconocido/articulo/80000503/>

CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME FEBRIL RECURRENTE

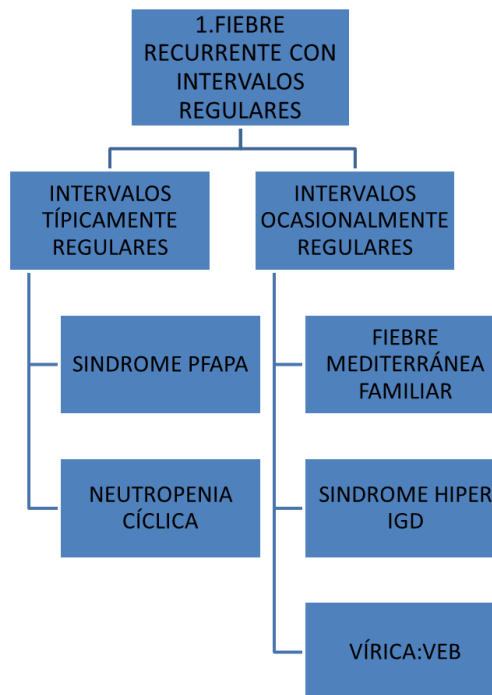
La clasificación del síndrome febril recurrente se realizará en base a la repetición regular o irregular de los periodos febriles:

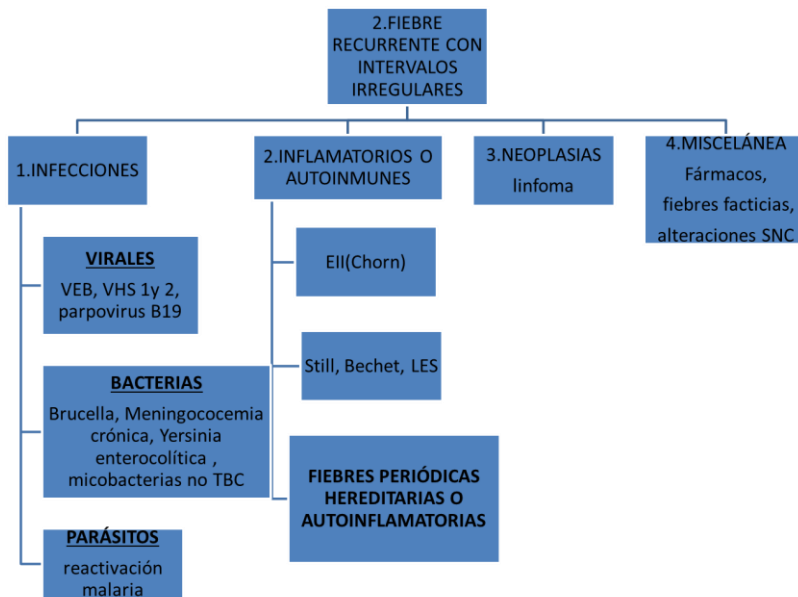
Fiebre recurrente con intervalos regulares

- Intervalos típicamente regulares:
 - Síndrome de PFAPA.
 - Neutropenia cíclica.
- Intervalos ocasionalmente regulares:
 - Fiebre mediterránea familiar (7-28 días).
 - Síndrome de hiper-IgD (14-28 días).
 - Causa vírica: virus de Epstein-Barr (VEB) (6-8 semanas).

Fiebre recurrente con intervalos irregulares

- Infecciones:
 - Víricas: VEB, virus del herpes simple (VHS) 1 y 2, parpovirus B19.
 - Bacteriana: *Brucella*, meningococemia crónica, *Yersinia* enterocolítica, micobacterias no tuberculosas (TBC), absceso dental oculto, meningococemia crónica. Descartar foco urinario.
 - Parásitos: reactivación del *P. malariae*.
- Inflamatorias o autoinmunes:
 - Enfermedad inflamatoria intestinal (principalmente enfermedad de Crohn).
 - Enfermedad de Still, Bechet, lupus.
 - Fiebres periódicas hereditarias o autoinflamatorias (síndrome de TRAPS, síndrome CINCA, síndrome Muckle-Wells...).
- Neoplasias: linfoma.
- Miscelánea: fármacos, fiebres facticias, alteraciones del sistema nervioso central (SNC) (agenesia cuerpo calloso, disfunción hipotalámica).
-





Realizado por María Vegas Carrón.

DIAGNÓSTICO Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Orientación etiológica

Anamnesis

- Características de fiebre (comienzo, duración, intensidad, presentación...).
- Síntomas acompañantes (pérdida de peso, dolores localizados o difusos, síntomas respiratorios, digestivos, nefrourológicos, alteraciones oculares o cutáneas...).
- Episodios intercurrentes (traumatismos, vacunas...).
- Historia familiar (raza, consanguinidad...). Antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes o conectivopatías. Episodios febriles previos.
- Antecedentes personales de episodios febriles previos, exposiciones ambientales, hábitos alimenticios, fármacos, contacto con animales, viajes recientes, contacto con enfermos contagiosos...

Exploración física

Es importante valorar en primer lugar el estado general y nutricional del paciente, así como realizar una exploración sistemática y detallada por sistemas:

- Piel: coloración y perfusión, exantemas, petequias...

- Cabeza, cuello y región orofaríngea: adenopatías, enantemas, aftas orales, datos infecciosos de foco otorrinolaringológico (ORL).
- Respiratorio: signos de dificultad respiratoria, ruidos patológicos en auscultación.
- Cardiovascular: auscultación de soplos, roces, arritmias.
- Abdomen: presencia de visceromegalias (hepatoesplenomegalia), irritación peritoneal...
- Neurológico: Glasgow, focalidad neurológica, marcha, signos meníngeos...
- Genitoanal: úlceras o fisuras perianales...
- Sistema musculoesquelético y articular: puntos dolorosos, tumefacciones u otros signos inflamatorios articulares, limitación de la movilidad, posturas antiálgicas...).
- Ocular: fondo de ojo, dolor o hiperemia conjuntival, secreción mucopurulenta...

Entre los signos que podemos observar en la exploración cabe destacar algunos que pueden orientarnos de forma rápida y sencilla hacia las distintas etiologías de síndrome febril recurrente.

Exantema	<ul style="list-style-type: none"> • Maculopapuloso: VEB, tifoidea, artritis reumatoide... • Eritema nodoso: TBC: enfermedad de Crohn, estreptococo... • Purpúrico: leucemia, endocarditis • Vespertilio (en alas de mariposa): LES, dermatomiositis...
Adenopatías	<ul style="list-style-type: none"> • Infección: TBC, CMV, VEB, <i>Bartonella</i>... • Autoinmune: artritis reumatoide, sarcoidosis • Neoplasia: leucemia o linfoma
Esplenomegalia	<ul style="list-style-type: none"> • Infección: CMV, TBC, <i>Toxoplasma</i>, malaria, kala-azar... • Autoinmune: lupus o artritis reumatoide... • Neoplasia: leucemias, linfomas, síndrome hemofagocítico...
Artritis	<ul style="list-style-type: none"> • Infección: <i>Brucella</i>, enfermedad de Lyme, TBC • Autoinmune: lupus, artritis reumatoide, fiebre reumática • Neoplasia: leucemia

Realizado por María Vegas Carrón.

Confirmación etiológica: pruebas complementarias

Pruebas de primer nivel

Dado que la principal causa de síndrome febril recurrente es la infecciosa, todas las pruebas complementarias iniciales irán encaminadas a descartar dicha patología, sobre todo la causa bacteriana, pues un retraso en su diagnóstico implica graves consecuencias.

Las pruebas iniciales de las que en ningún caso se puede prescindir son:

- Analítica sanguínea con hemograma, bioquímica, función hepática-renal y reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular [VSG] y proteína C reactiva [PCR]).

- Frotis sanguíneo.
- Sistemático y sedimento de orina.
- Hemocultivo y urocultivo.
- Radiografía de tórax y ecografía abdominal.
- Mantoux.
- Estudio de gota gruesa: si existieran viajes a zonas endémicas de fiebre tifoidea o leishmaniosis.
- Estudios serológicos: solo están indicados si la historia clínica o exploración lo sugieren (VE, toxoplasma, CMV...), así como en determinados contextos epidemiológicos (*Bartonella* si contacto con gatos, *Brucella* si ingesta de leche no pasteurizada, virus de la hepatitis...).

En pacientes con infecciones de repetición, diarrea o desnutrición crónica es necesario descartar infección por VIH.

Pruebas de segundo nivel

En ocasiones es necesario reevaluar al paciente para repetir algunas de las pruebas complementarias ya solicitadas.

Una vez descartada la causa infecciosa, se solicitarán pruebas que orienten a las otras etiologías;

- Estudios inmunológicos: para conectivopatías en niños mayores o adolescentes (fiebre reumatoide, ANA, anti-ADN...) e inmunoglobulinas para inmunodeficiencias.
- Estudio de médula ósea (estudio de citología y microbiología) si se observan alteraciones hematológicas previas para descartar neoplasias o leishmaniosis...
- Gammagrafía con galio-67 si existe sospecha de infección focal y otras pruebas de imagen resultan negativas.
- Valorar suspender fármacos si los tomaba previamente (fiebre iatrogénica).

Pruebas de tercer nivel

Una vez reevaluado el paciente de nuevo para la repetición de pruebas, se solicitarán aquellas pruebas más complejas o invasivas para poder llegar a un diagnóstico definitivo:

- Biopsia ganglionar: para confirmación de neoplasias.
- Estudio genético: para descartar síndromes febriles periódicos específicos como las enfermedades autoinflamatorias.
- Pruebas de imagen invasivas: tomografía computarizada (TC) craneal o toracoabdominal, enemas baritados, endoscopias digestivas... para confirmación de etiologías infecciosas, neoplasias o conectivopatías.

Tabla 4. Estudio por etapas de la fiebre de origen desconocido^{2-4,6,9,10}

<p>Paso 1: pruebas diagnósticas iniciales</p> <p>Hemograma Velocidad de sedimentación glomerular/proteína C reactiva Estudio bioquímica incluyendo enzimas hepáticos, albúmina, LDH, ácido úrico Tira reactiva de orina/sedimento Radiografía de tórax Hemocultivo y urocultivo Mantoux Ecografía abdominal Estudios serológicos (virus Epstein-Barr, citomegalovirus, toxoplasmosis) Otros estudio serológicos según contexto epidemiológico: virus hepatitis A, B o C, <i>Brucella</i>, <i>Coxiella burnetti</i>, virus de inmunodeficiencia humana, etc. Si viaje a zona endémica, gota gruesa</p> <p>Paso 2: si no se llega al diagnóstico tras paso 1</p> <p>Reexplorar, rehistoriar y valorar repetición de pruebas Si el paciente toma fármacos, valorar suspenderlos transitoriamente</p>	<p>Estudios inmunológicos: fiebre reumatoide, anticuerpos antinucleares, anti-ADN, inmunoglobulinas, etc. Estudio de médula ósea (frotis y estudios microbiológicos) Estudios gammagráficos Otros estudios siempre guiados por hallazgos en la historia clínica, en la exploración y en las pruebas diagnósticas iniciales</p> <p>Paso 3: si no se llega al diagnóstico tras pasos 1 y 2</p> <p>Observación del curso de la enfermedad Revisión exhaustiva de historia clínica y exploración Repetición de pruebas Otras pruebas: ampliación de estudios serológicos, biopsia de ganglios, radiografía de senos, exploraciones otorrinolaringológicas, enema baritado de colon, tomografía computarizada craneal, de senos y toracoabdominal</p>
---	---

<http://www.apcontinuada.com/es/fiebre-origen-desconocido/articulo/80000503/>

SÍNDROMES PERIÓDICOS FEBRILES ESPECÍFICOS

Los síndromes periódicos febriles específicos son aquellos que se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre (siendo esta el síntoma cardinal) acompañado de una serie de síntomas siempre similares y predecibles, que afectan a sistemas digestivo, neurológico, musculoesquelético, cutáneo-mucoso y ocular.

Para su diagnóstico es imprescindible analítica sanguínea donde se observan aumento de reactantes de fase aguda (VSG, PCR, alfa-1-glicoproteína...).

En cuanto a su clasificación, se dividen en dos grandes grupos: hereditarios y no hereditarios.

No hereditarios

Síndrome de PFAPA

- Clínica: frecuente en menores de 5 años caracterizado por episodios febriles de 4-5 días de duración acompañados de aftas, orales, adenitis cervicales y faringoamigdalitis con cultivos negativos. Los episodios recurren cada 4-6 semanas estando el paciente asintomático entre ellos.
- Diagnóstico: clínico-analítico, evidenciándose discreta neutrofilia con aumento de reactantes de fase aguda (VSG >60 mm/h).
- Tratamiento: corticoides (una o dos dosis de prednisona a 1 mg/kg/día).

Neutropenia cíclica

- Clínica: frecuente en menores de un año, caracterizado por episodios recurrente de fiebre de 3-5 días acompañados de adenopatías, aftas orales, infecciones ORL (sinusitis, otitis,

gingivitis...) y, en ocasiones evolucionan a peritonitis y sepsis por gramnegativos o *Clostridium difficile*. Los episodios se repiten de forma cíclica cada 3 semanas.

- Diagnóstico: observar en analítica sanguínea neutropenia (menos de 200 PMN) 2 veces por semana durante 6 semanas, aunque en ocasiones se puede completar con estudio genético donde en algunos casos se observa mutación del gen *ELA2* en el cromosoma 19 con HAD.
- Tratamiento: G-CSF a 5 µg/kg/día.

Hereditarios: enfermedades autoinflamatorias

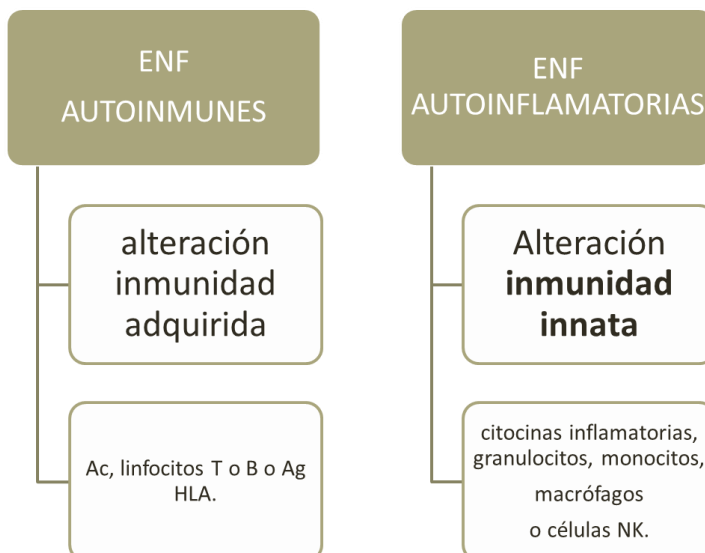
Las enfermedades autoinflamatorias son entidades causadas por mutaciones genéticas que alteran la respuesta inmunitaria innata, lo que las diferencia de las enfermedades autoinmunes, donde se produce una desregulación de la inmunidad adquirida.

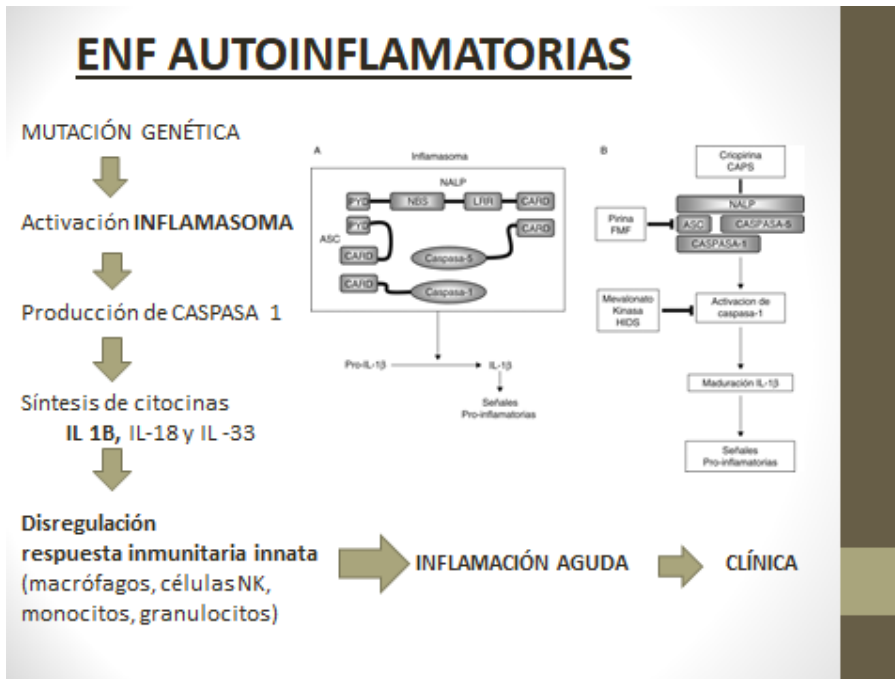
Su etiopatogenia se basa en la activación de los inflamomas, complejo multiproteico del citosol celular. Esto da lugar a la producción de caspasa 1, enzima encargada de la síntesis de citoquinas IL-1β, IL-18 e IL-33, causantes de alterar la función de células de inmunidad innata (macrófagos, monocitos, granulocitos, células *natural killer*...). Todo ello dará lugar a un proceso de inflamación aguda, responsable de los síntomas y signos de estas enfermedades.

Todos los pacientes presentarán episodios de fiebre recurrente acompañados de los llamados síntomas autoinflamatorios en distintos sistemas:

- Serositis.
- Lesiones dérmicas polimorfas (urticaria).
- Síntomas musculoesqueléticos.
- Conjuntivitis.
- Adenopatías, visceromegalias.
- Neurológica.

Su diagnóstico es clínico-analítico (con aumento de reactantes de fase aguda y marcadores específicos), aunque en ocasiones es necesario el estudio genético para su confirmación. Hay que tener en cuenta que la no identificación genética no invalida el diagnóstico clínico de estas enfermedades, pues existen múltiples mutaciones aún no descritas.





Realizado por María Vegas Carrón.

Dentro de las enfermedades autoinflamatorias encontramos los siguientes síndromes:

Fiebre mediterránea familiar

- Causa: mutación del gen *MEFV*, que codifica para la proteína pirina, transmitida por herencia autosómica recesiva.
- Clínica: episodios febriles de 1-3 días de duración acompañados de poliserositis, artritis monoarticular de grandes articulaciones y una afectación cutánea característica tipo erisipeloide en la zona pretibial o el dorso del pie. Suelen recurrir cada 4-5 semanas.
- Diagnóstico: clínico-analítico además de confirmación mediante estudio genético.
- Tratamiento: se basa en colchicina a 0,01 mg/kg/día repartida en 2-3 dosis.

Síndrome hiper-IgD

- Causa: mutación genética del gen mevalonato quinasa del cromosoma 12, transmitido por herencia autosómica recesiva.
- Clínica: episodios de 4-6 días de fiebre recurrente con síntomas autoinflamatorios como nódulos o máculas eritematosas en los miembros, artritis monoarticulares no erosivas o clínica digestiva.
- Diagnóstico: clínico-analítico (excreción urinaria de ácido mevalónico o aumento sérico de IgD policlonal), además de confirmación genética.
- Tratamiento: no existe ninguno eficaz, aunque en algunos pacientes hay respuesta a corticoide y colchicina.

Síndrome de TRAPS (síndrome periódico asociado al factor de necrosis tumoral)

- Causa: mutación en el gen *TNFRSF1A* (receptor soluble del factor de necrosis tumoral) del cromosoma 12, transmitido por herencia autosómica dominante.
- Clínica: episodios recurrentes de fiebre de más de 5 días acompañados de síntomas autoinflamatorios como afectación cutánea (placas eritematosas, migratorias, calientes y dolorosas), ocular (edema parpebral o conjuntivitis), clínica digestiva y musculoesquelética (mialgias y artralgias). Los episodios se repiten cada 5-6 semanas.
- Diagnóstico: clínico-analítico (aumento de reactantes de fase aguda y niveles bajos de receptor soluble de TNF tipo 1 intercrisis) además de estudio genético.
- Tratamiento: corticoides durante 7-10 días como primera línea de tratamiento o etanercept (bloqueante de FNT) como segunda línea también resulta eficaz.

Enfermedades autoinflamatorias asociadas a criopirinas

Debido a mutaciones en el gen *CIAS1* del cromosoma 1 que codifica para la proteína criopirina, con herencia autosómica dominante. Incluye varias entidades con diferente gravedad, todas ellas caracterizadas por la presencia de un exantema tipo urticariforme con histología positiva para PMN y no para mastocitos (como ocurre en la urticaria). Dentro de las enfermedades autoinflamatorias asociadas a criopirinas encontramos 3 tipos:

Síndrome de CINCA (el más grave)

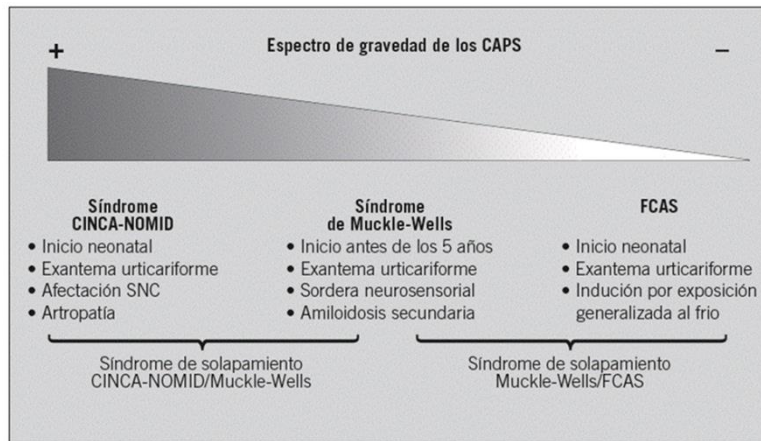
- Clínica: frecuente en época neonatal con episodios febriles, exantema urticariforme no pruriginoso, artropatías y clínica neurológica (convulsiones, hemiplejía...).
- Diagnóstico: clínico-radiológico (artropatías crónicas con imagen en miga de pan).
- Tratamiento: anakinra (fármaco anti-IL1) puede mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Síndrome de Muckle-Wells

- Clínica: frecuente antes de los 5 años, con episodios de fiebre, urticaria y artralgias, además de secuelas a largo plazo como sordera neurosensorial o amiloidosis.
- Diagnóstico: clínico (los síntomas no son desencadenados por exposición al frío).
- Tratamiento: colchicina, corticoides o azatriopina han sido usados con resultados pobres.

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío

- Clínica: frecuente en el periodo neonatal. La clínica se produce ante la exposición al frío, con fiebre, exantema urticariforme generalizado y dolores articulares.
- Diagnóstico: test de cubito de hielo negativo (demora entre exposición al frío y aparición de clínica).
- Tratamiento: evitar la exposición al frío.



<https://minternalapaz.files.wordpress.com/2011/05/autoinflamatorias-clar-pdf.pdf>

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Síndrome de TRAPS o síndrome periódico asociado a factor de necrosis tumoral

Los objetivos fundamentales del tratamiento son controlar los síntomas, prevenir recurrencias y prevenir el riesgo de amiloidosis secundaria, como principal secuela a largo plazo.

La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito extracelular de proteínas fibrilares en disposición beta-plegada. La amiloidosis secundaria AA está constituida por fibrillas de proteína A, reactante de fase aguda elaborado por los hepatocitos. Se asocia a infecciones crónicas, enfermedades reumatológicas y neoplásicas o a síndromes febriles periódicos hereditarios como es el caso. La clínica depende fundamentalmente del órgano afectado. La afectación renal en forma de síndrome nefrótico e insuficiencia renal es una manifestación frecuente de la enfermedad y constituye la primera causa de muerte. También es frecuente la afectación digestiva en forma de macroglosia, malabsorción con diarrea y hepatomegalia. Otras manifestaciones menos frecuentes se producen a nivel cardíaco, cutáneo, musculoesquelético y nervioso. El diagnóstico se realiza mediante biopsia rectal o de grasa subcutánea abdominal, siendo precisa la tinción con rojo Congo. El tratamiento será en primer lugar el de la enfermedad de base. Una vez establecida la insuficiencia renal está indicada la hemodiálisis y el trasplante renal.

Existen varias líneas de tratamiento en el síndrome de TRAPS:

- Prednisona a 1 mg/kg/día el primer día, disminuyendo la dosis los 7-10 días siguientes. Permite el control de los síntomas durante el brote, pero no evita el desarrollo de amiloidosis secundaria.
- Etanercept (bloqueante de FNT) a 0,8 mg/kg/semana. Se ha demostrado eficaz tanto para el control de síntomas persistente, actuando como agente ahorrador de corticoides, así como para la prevención del desarrollo de amiloidosis.
- Fármacos biológicos bloqueadores de citoquinas que intervienen en la etiopatogenia de enfermedades autoinflamatorias:
 - Bloqueantes de IL-1: anakinra y canakinumab. Anakinra a 2-5 mg/kg/día subcutáneo y canakinumab a 2-4 mg/kg cada 4-8 semanas subcutáneo funcionan como

alternativa terapéutica en aquellos pacientes que no responden a los tratamientos anteriormente descritos.

- Bloqueante de IL-6: tocilizumab. Utilizado a 8-12 mg/kg cada 2-4 semanas intravenoso, es el último fármaco biológico incorporado como alternativa terapéutica en enfermedades autoinflamatorias.

BIBLIOGRAFÍA

- Calvo Reya C, Soler-Palacina 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.e1-194.e16.](#)
- Guerrero-Fernández J, Ruiz Domínguez J, Menéndez Suso J, Cartón Sánchez A, Barreda Bonis A. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. Madrid: Paramericana; 2017. p. 264-5.
- López Montesinos B. Síndromes hereditarios de fiebre recurrente. [Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:203-10.](#)
- Méndez-Echevarría A, Velázquez R. Fiebre de origen desconocido. [An Pediatr Continuada. 2009;7:187-246.](#)
- Velasco Sánchez D, Antón López J, Ros Viladoms JB, Yagüe Ribes J, Arostegui Gorospe JI. Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral. [An Pediatr \(Barc\). 2008;68:143-5.](#)