

Síndrome de fiebre periódica: serie de casos

Periodic fever syndrome: Case series

Paula Robredo¹, Natalia Andrea Lozano¹, Graciela Alegre¹, Laura Verónica Sasía¹, Ricardo José Saranz¹, Alejandro Lozano¹

¹ Universidad Católica de Córdoba. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Alergia e Inmunología Cátedra de Inmunología. Facultad de Ciencias de la Salud.

Correspondencia: Paula Robredo catedra. Servicio de alergia e inmunología. Clínica Reina Fabiola. Oncativo 1248-X5004FHP-Córdoba, Argentina; e-mail: robredotpaula@gmail.com

Introducción

El síndrome de fiebre periódica (SFP) se caracteriza clínicamente por episodios repetidos y variables de inflamación sistémica en donde no se encuentra causa infecciosa, neoplásica ni evidencia de autoantígenos o autoanticuerpos. Los síntomas alternan con períodos de remisión total. La manifestación clínica cardinal es la presencia de fiebre, que se acompaña de síntomas sistémicos (artritis, serositis, exantema y afectación ocular) y similares entre una crisis y otra, que duran días a semanas¹.

Presentan como características generales inicio en la infancia y duración autolimitada de los síntomas².

SFP se ubican en el grupo VII de la clasificación de inmunodeficiencias primarias³, en estos se debe diferenciar las enfermedades vinculados a mutaciones monogénicas, con pronóstico complejo, de las formas benignas denominadas “fiebre periódica, aftas, faringitis y adenopatías” (PFAPA)⁴⁻⁵. Para clasificar a pacientes con SFP se usan los criterios establecidos por Eurofever Classification Criteria (ECC)⁶ y en las formas benignas, los criterios de Thomas⁵.

Objetivo

Describir la presentación clínica y evolución de pacientes con diagnóstico de síndrome de fiebre periódica.

Pacientes y métodos

Diseño del estudio: cohorte retrospectiva.

Pacientes: Se incluyeron niños menores de 5 años que cumplieron con los criterios de fiebre periódica en los cuales se descartó otras causas secundarias de fiebre y que consultaron al Servicio de Alergia e Inmunología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Todos ellos fueron analizados por el software de puntaje diagnóstico ECC para establecer el riesgo de padecer SFP monogénica.

Análisis estadístico: se realizó estadística descriptiva.

Resultados

Se incluyeron diez niños, seis varones y cuatro mujeres, entre los años 2016 y 2018. La edad media de la primera consulta fue de 30,1±15,6 meses con un intervalo entre 15 a 66 meses, la edad del inicio de los síntomas fue de 19,9±16,4 meses con un rango entre 6 a 64 meses. El

promedio de la duración de fiebre fue de $4\pm 1,12$ días, y el intervalo intercrisis fue de $21,6\pm 6,9$ días (rango 11 – 30 días). Las manifestaciones clínicas asociadas a fiebre fueron: en 10/10 de las pacientes faringitis, en 4/10 aftas orales y en 3/10 linfadenitis cervical. Ocho pacientes presentaron una evolución clínica de PFAPA y 2 pacientes presentaron un score positivo para SFP monogénica, uno con probabilidad de padecer síndrome de hiper IgD o deficiencia de mevalonato kinasa (MKD) y otro con probabilidad de síndrome periódico asociado a criopirinopatías (CAPS). Los síntomas asociados en estos pacientes fueron para MKD dolor abdominal y diarrea, mientras que para CAPS dolor abdominal, vómitos, artralgia, rash y síntomas oculares.

Durante los episodios, se requirió 2 a 4 dosis de corticoides vía oral en un plazo de 24-48 horas, para lograr resolución de la fiebre. La resolución del SFP a agosto de 2018 fue de 4/10, 2 por amigdalectomía (32 meses / 43 meses) y 2 espontáneamente (30 meses / 60 meses). El resto de los pacientes continúan en control médico.

Discusión

La fiebre recurrente es un motivo de consulta común en la práctica pediátrica y puede ser originada por un gran número de patologías, incluidas las afecciones autoinflamatorias⁷. La forma benigna de SFP (PFAPA) tiene características de una infección recidivante y desregulación inmune. La fisiopatogenia en estos casos es desconocida⁸. En los SFP juega un rol crítico el sistema inmune innato a través de la mediación de las respuestas inflamatorias. Los inflamomas son parte del proceso regulador de este sistema y dan como resultado la producción de interleucina-1B^{7,9}. La desregulación de los inflamomas es debido a mutaciones génicas, las cuales expresan ganancia de función, aumentando la producción de interleucina 1 produciendo de manera periódica inflamación sistémica¹⁰. En la serie analizada se pone de manifiesto que el SFP en su mayoría se corresponde al síndrome PFAPA.

Patients and methods

Study design: retrospective cohort.
Patients: Children under 5 years of age who met the criteria for periodic fever, in which other secondary causes of fever were ruled out and who consulted the Allergy and Immunology Service of the Reina Fabiola University Clinic.

Conclusiones

Los SFP son poco frecuentes y se debe considerar en el diagnóstico diferencial a los síndromes PFAPA y autoinflamatorios. El síntoma indispensable para el diagnóstico es la presencia de fiebre y en la mayoría de los pacientes se asocia a faringitis. SFP son causados por la desregulación innata del sistema inmune. Cada uno de los SFP requiere un diagnóstico individual y enfoque terapéutico particular.

Introduction

Periodic fever syndrome (PFS) is clinically characterized by repeated and variable episodes of systemic inflammation in which there is no infectious, neoplastic cause or evidence of autoantigens or autoantibodies. Symptoms alternate with periods of total remission. The cardinal clinical manifestation is the presence of fever, which is accompanied by systemic symptoms (arthritis, serositis, exanthema and ocular involvement) and that they are similar between one crisis and another, lasting days to weeks¹.

They present as general characteristics, childhood onset and self-limited duration of symptoms².

PFS is in group VII of the classification of primary immunodeficiencies³, in which it is important to differentiate the diseases linked to monogenic mutations, with complex prognosis, from the benign forms called "periodic fever, aphthous, pharyngitis and adenopathy" (PFAPA)⁴⁻⁵. The criteria established by Eurofever Classification Criteria (ECC)⁶ are used to classify patients with PFS and for the benign forms, the Thomas criteria⁵.

Objective

To describe the clinical presentation and evolution of patients diagnosed with periodic fever syndrome.

All of them were analyzed by ECC diagnostic scoring software to establish the risk of monogenic PFS.
Statistical analysis: it was used a descriptive statistic.

Results

Ten children, six boys and four girls were included, between the years 2016 and 2018. The average age of the first consultation was 30.1 ± 15.6 months with an interval between 15 to 66 months, the age of onset of the symptoms was 19.9 ± 16.4 months with a range between 6 to 64 months. The mean duration of fever was 4 ± 1.12 days, and the inter-crisis interval was 21.6 ± 6.9 days (range 11 - 30 days). The clinical manifestations associated with fever were: in 10/10 in the pharyngitis patients, in 4/10 in oral aphthae and in 3/10 in cervical lymphadenitis. Eight patients presented a clinical evolution of PFAPA and 2 patients presented a positive score for monogenic PFS, one with a probability of suffering from hyper IgD syndrome or mevalonate kinase deficiency (MKD) and another with a probability of periodic syndrome associated with cryopyrinopathies (CAPS). Associated symptoms in these patients were for MKD abdominal pain and diarrhea, while for CAPS abdominal pain, vomiting, arthralgia, rash and ocular symptoms. During the episodes, 2 to 4 doses of oral corticosteroids were required within 24-48 hours, in order to achieve resolution of the fever. The resolution of the PFS in August 2018 was 4/10, 2 for tonsillectomy (32 months / 43 months) and 2 spontaneously (30 months / 60 months). The rest of the patients continue in medical control.

Discussion

Recurrent fever is a common reason for consultation in pediatric practice and can be caused by a large number of pathologies, including auto inflammatory conditions⁷. The benign form of PFS (PFAPA) has characteristics of a recurrent infection and immune dysregulation. The physiopathogenesis in these cases is unknown⁸. In PFS, the innate immune system plays a critical role through the mediation of inflammatory responses. Inflammasomes are part of the regulatory process of this system and result in the production of interleukin-1 β ^{7,9}. The dysregulation of the inflammasomes is due to gene mutations, which express gain of function, increasing the production of interleukin 1, producing periodic systemic inflammation¹⁰. In the series analyzed it is clear that the PFS mostly corresponds to the PFAPA syndrome.

Conclusions

PFSs are infrequent and should be considered in the differential diagnosis the PFAPA and autoinflammatory syndromes. The essential symptom for diagnosis is the presence of fever and in most patients it is associated with pharyngitis. PFSs are caused by the innate dysregulation of the immune system. Each of the PFS requires an individual diagnosis and a particular therapeutic approach.

Bibliografía

1. Gatorno M, Federici S, Pellagatti MA et al. Diagnosis and management of autoinflammatory disease in childhood. *J Clin Immunol* 2008; 28: 73-83
2. Ostring GT, Singh-Grewal D. Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2016; 52: 865-871
3. Bousfiha A, Jeddane L, Capucini P, et al. The 2017 IUIS Phenotypic classification for Primary immunodeficiencies *J Clin Immunol* 2018; 38: 129-143
4. Federici S, Gattorno M. A practical approach to the diagnosis of autoinflammatory diseases in childhood. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2014; 28: 263-276
5. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatrics* 1999; 135:15-21
6. <http://www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp>
7. Ostring GT, Singh-Grewal D. Periodic fevers and autoinflammatory syndromes in childhood. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2016; 52: 865-871
8. Feder HM, Salazar J. A clinical review of 105 patients with PFAPA (a periodic fever syndrome) *Acta Paediatrica* 2010; 99:178-184
9. Guo H, Callaway JB, Ting JPY. Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nature Medicine*. 2015 Jul 9;21(7):677-687. Available from, DOI: 10.1038/nm.3893

10. Dusser P, Marsaud C, Koné-Paut I.
Síndromes autoinflamatorios. EMC
2016;49(1):1-11 [Artículo E – 14-244].

Palabras clave

SÍNDROME AUTOINFLAMATORIOS;
DOLOR ABDOMINAL; INTERLEUCINA 1B.

Keywords

AUTOINFLAMMATORY SYNDROME;
ABDOMINAL PAIN; INTERLEUKIN 1 B.

