

Fiebres recurrentes

Salado-Burbano JC, Eskenazi-Betech R, Halabe-Cherem J

Resumen

Las fiebres recurrentes corresponden a una proporción significativa pero menospreciada (18-42%) de las fiebres de origen desconocido. Un grupo de fiebres recurrentes, conocidas como enfermedades autoinflamatorias o síndromes hereditarios de fiebre periódica ocurren debido a una respuesta disregulada de la inmunidad innata, en donde ocurre una reacción autoinflamatoria que causa daño tisular. A diferencia de las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades autoinflamatorias no se asocian con autoanticuerpos específicos o complejos mayores de histocompatibilidad (CMHs), pero ocurren debido a la activación aberrante de las células de la inmunidad innata, como macrófagos y neutrófilos. Aunque la mayoría de los casos inicia durante la infancia, varios suelen ser diagnosticados años después de su inicio o comienzan durante la edad adulta, lo que justifica la necesidad de que el internista esté familiarizado con estas afecciones. En esta revisión discutimos la epidemiología, fisiopatología, manifestación clínica, diagnóstico y tratamiento de las principales enfermedades autoinflamatorias.

PALABRAS CLAVE: fiebres recurrentes, causas, enfermedad autoinflamatoria.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):634-647.

Recurrent fevers.

Salado-Burbano JC, Eskenazi-Betech R, Halabe-Cherem J

Abstract

Recurrent fevers make up a significant yet underappreciated proportion (18-42%) of fevers of unknown origin. A group of recurrent fevers, known as autoinflammatory diseases or hereditary periodic fever syndromes occur due to a deregulated response of innate immunity, whereby an autoinflammatory reaction occurs resulting in tissue damage. Unlike autoimmune diseases, the autoinflammatory diseases are not associated to specific autoantibodies or major histocompatibility complexes (MHCs), but rather result from an aberrant activation of innate immune cells such as macrophages and neutrophils. Although the majority of cases begin during childhood, several are often diagnosed years after their debut or begin during adult life, justifying the need for internists to be familiar with these diseases. In this review we discuss the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and management of the main autoinflammatory diseases.

KEYWORDS: recurrent fevers; causes; autoinflammatory diseases

Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 4 de abril 2017

Aceptado: junio 2017

Correspondencia

Dr. José Halabe Cherem
jhalabe@unam.mx

Este artículo debe citarse como

Salado-Burbano JC, Eskenazi-Betech R, Halabe-Cherem J. Fiebres recurrentes. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):634-647.

DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1559>

ANTECEDENTES

Existen múltiples artículos en la bibliografía acerca de la fiebre de origen desconocido, que se define como una temperatura igual o mayor a 38.3°C que dura más de tres semanas y no revela un diagnóstico etiológico definitivo tras por lo menos tres días de estudio intrahospitalario o dos consultas externas.¹ Las fiebres de origen desconocido se dividen en clásica, nosocomial, neutropénica y asociada con VIH. Cualquiera de estas variantes no clásicas cambian el tratamiento del paciente, principalmente debido a la administración de tratamiento antimicrobiano empírico por el mayor riesgo de deterioro que padece debido a su inmunodepresión.²

Sin embargo, existen un grupo de cuadros febriles que no se han estudiado con tanto detalle: las fiebres recurrentes. Éstas se definen como episodios repetidos de fiebre de origen desconocido clásica que se alivian espontáneamente, separadas por un periodo libre de enfermedad (no existe una cantidad de tiempo universalmente aceptada para este periodo, algunos autores consideran un periodo mayor a 48 horas,³ mientras otros prefieren uno mayor a dos semanas⁴). Se trata de un tema relevante que merece mayor estudio porque se ha observado que 18 a 42% de las fiebres de origen desconocido corresponden a fiebres recurrentes; sin embargo, aproximadamente 50% de éstas permanecen sin diagnóstico, una cantidad significativamente mayor que las fiebres de origen desconocido con fiebres continuas.

Se han identificado varias causas de fiebres recurrentes en el adulto (**Cuadro 1**).^{5,6} Existe mayor cantidad de artículos acerca del tratamiento de fiebres recurrentes en pacientes pediátricos. Esto podría deberse a que sea un cuadro más común en este grupo etario, aunque no parecen haber estudios que comparen la incidencia de fiebres recurrentes entre pacientes pediátricos y adul-

tos. Otra razón podría ser que varias causas de fiebres recurrentes (como las inmunodeficiencias primarias) suelen diagnosticarse en la infancia. Por esta razón nos enfocaremos en las fiebres recurrentes en adultos.

A continuación describimos algunas de las enfermedades más importantes.

Fiebre mediterránea familiar

La fiebre mediterránea familiar es la más común de estas enfermedades. Se hereda de manera autosómica recesiva y se caracteriza por ataques cortos de fiebre y serositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis o artritis), ocasionalmente también se afecta la piel. El 90% de los pacientes tiene su primer ataque antes de los 20 años de edad, los ataques duran aproximadamente tres días y pueden manifestarse una vez a la semana o varias veces durante un año.

Esta enfermedad afecta predominantemente a personas del Mediterráneo, incluidos judíos sefarditas, árabes y armenios. Es una enfermedad poco frecuente en el resto del mundo, aunque se han reportado casos en Francia, Alemania, Grecia, España, Italia, Estados Unidos y Australia. Turquía es el país con el mayor número de pacientes afectados, con prevalencia de 1:400 a 1:1000, con un total de 100,000 pacientes con fiebre mediterránea familiar.^{7,8} Los pacientes afectados tienen una mutación en el gen MEFV, que se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16. Este gen codifica para una proteína llamada pirina o marenostina, que juega un papel decisivo en la apoptosis y en las vías de inflamación. La pirina se expresa en células mieloides, principalmente en neutrófilos, eosinófilos y monocitos. Esta proteína tiene un papel importante en el sistema inmunológico innato, es un componente principal del inflammasoma, un complejo de proteínas que al activarse libera IL-1 β y causa apoptosis. Al detectar señales de peligro

Cuadro 1. Causas de fiebres recurrentes en el adulto

Infecciosas: procesos infecciosos de vías biliares o urinarias, focos bacterianos profundos localizados, cuerpos extraños infectados, endocarditis, tuberculosis, yersiniosis, brucelosis, fiebre Q, bartonelosis, rickettsiosis, malaria, borreliosis, meningococcemia crónica, fiebre por mordedura de rata, enfermedad de Whipple, tripanosomiasis africana, leishmaniasis visceral, melioidosis, síndrome de reconstitución inmunitaria
Neoplásicas: cáncer de colon, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos, mastocitosis, histiocitosis, enfermedad de Castleman, síndrome de Schnitzler
Inflamatorias: enfermedad de Still del adulto, enfermedad de Behçet, policondritis recidivante, arteritis de células gigantes, lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatías, condrocalcinosis, sarcoidosis, enfermedad de Crohn, vasculitis asociadas con ANCA, panarteritis nodosa, enfermedad de Takayasu, síndrome de Kikuchi-Fujimoto
Hereditarias: fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado con el receptor del TNF, síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical
Otras: neutropenia cíclica, neumonitis por hipersensibilidad, fiebre por humos de metales, mixoma cardíaco, trombosis venosa profunda, embolización de cristales de colesterol, feocromocitoma/paraganglioma, fiebre medicamentosa, fiebre facticia, gastroplastia, procesos hemolíticos, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Fabry

intracelulares interactúa con el citoesqueleto, lo que puede estar implicado en la detonación de los ataques mediados por neutrófilos. También activa otros mediadores de inflamación, como IL-18. Las funciones proinflamatorias de la pirina sugieren que las mutaciones relacionadas con la fiebre mediterránea familiar tienen en realidad una ganancia de función; sin embargo, existen estudios que demuestran que la pirina también contribuye al alivio de la inflamación.

Se han identificado más de 60 mutaciones hasta el momento, entre ellas las más frecuentes son: M694V, M694I, V726A, M680I y E148Q. Éstas representan 75% de las mutaciones en casos típicos de pacientes árabes, turcos, judíos y armenios. Entre estas mutaciones, M694V se asocia con una forma más severa de enfermedad y es la más frecuente, mientras que E148Q se asocia con una forma más leve. La fiebre mediterránea familiar tiene penetrancia incompleta y expresividad variable, por lo que algunos de los pacientes con mutaciones en MEFV no tienen síntomas de la enfermedad, lo que sugiere la existencia de otros factores genéticos que influyen en la expresividad de la enfermedad. Se ha visto que el gen A de la cadena relacionada con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MICA) tiene un efecto modificador en el fenotipo de la enferme-

dad. En términos clínicos la fiebre mediterránea familiar se divide en dos fenotipos: el tipo 1 se caracteriza por fiebres recurrentes superiores a 38°C (95% de los casos), poliserositis (peritonitis estéril, pleuritis, pericarditis y sinovitis) y lesiones cutáneas similares a erisipela. La mitad de los pacientes tienen síntomas prodrómicos. El tipo 2 tiene como manifestación inicial y única la amiloidosis. En los estudios de laboratorio puede encontrarse elevación de los reactantes de fase aguda, como: proteína C reactiva (PCR), amiloide A sérico (SAA) y fibrinógeno, también puede existir leucocitosis con neutrofilia.

La principal y más letal complicación es la amiloidosis secundaria. Ésta resulta del depósito de amiloide en los tejidos, producto proteolítico del amiloide A sérico. La sobreproducción de éste tiene como consecuencia la acumulación de proteína fibrilar y la aparición de amiloidosis.⁹ Antes de la aparición de la colchicina la amiloidosis ocurría en 60 a 75% de los pacientes mayores de 40 años. Hoy día la amiloidosis es casi completamente prevenible en pacientes con buen apego al tratamiento con colchicina. La aparición de la amiloidosis no está asociada con la severidad o frecuencia de los ataques. Se ha visto que los pacientes judíos con ascendencia sefardí tienen mayor riesgo de padecer amiloi-

dosis secundaria que los judíos ashkenazi. Los pacientes con la mutación M694V también tienen mayor riesgo de padecer esta complicación. Varios órganos pueden verse afectados en la amiloidosis secundaria, pero los más frecuentes son los riñones (90%) y el aparato gastrointestinal (20%). La afección renal clásicamente causa enfermedad renal crónica y proteinuria en rangos nefróticos. La hepatomegalia, esplenomegalia y polineuropatía se manifiestan con menor frecuencia y la afección cardíaca es muy rara.¹⁰ En nuestra experiencia, hemos atendido a múltiples pacientes con fiebre mediterránea familiar que se manifiesta como distintos cuadros recurrentes: abdomenes agudos con laparotomías negativas,¹¹ precordialgias acompañadas de disnea,¹² pericarditis recidivantes¹³ e, incluso, fiebres aisladas.¹⁴ Además, describimos el primer caso de fiebre mediterránea familiar asociada con síndrome antifosfolípido.¹⁵ Realizamos un seguimiento de 20 años en 52 pacientes con fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México: 39 provenientes de la Ciudad de México y 13 de Damasco, Siria. Todos los pacientes recibieron tratamiento con colchicina, algunos de manera continua y otros únicamente durante las crisis, sin que ninguno de ellos haya padecido amiloidosis renal. Esto sugiere que probablemente existen factores ambientales (afuera del área del Mediterráneo) que protejan contra esta complicación.¹⁶

El diagnóstico de fiebre mediterránea familiar es clínico (**Cuadro 2**),¹⁷ se apoya con la etnia del paciente y sus antecedentes familiares. Los estudios genéticos sirven para confirmar el diagnóstico y para dar orientación a los familiares. La colchicina ha sido el principal tratamiento de la fiebre mediterránea familiar desde hace más de 40 años, previene completamente los ataques en 60 a 65% de los pacientes e induce remisión parcial en 30 a 35%. Su administración regular elimina el riesgo de amiloidosis a largo plazo. Actúa interviniendo con la función del

citoesqueleto al inhibir la polimerización de tubulina- β , previniendo la activación, degranulación y migración de los neutrófilos. Algunos de los efectos adversos reportados son diarrea transitoria y elevación de transaminasas. A pesar del apego adecuado al tratamiento con colchicina a la máxima dosis tolerada, 5 a 10% de los pacientes siguen padeciendo ataques. Los pacientes con mutaciones M694V/M694V requieren dosis más altas, reportan más efectos adversos y mayor número de ataques. Incluso 10% de estos pacientes no refiere alivio de los síntomas al tomar colchicina. Los antagonistas de IL-1 se han propuesto como tratamiento para los pacientes con fiebre mediterránea familiar resistente a colchicina. Los que han sido probados en ensayos clínicos son anakinra, canakinumab y rilonacept.¹⁸

Síndrome periódico asociado con el receptor del TNF (TRAPS)

Esta afección se conocía previamente como fiebre hiberniana familiar, debido a que los primeros casos se describieron en Irlanda (Hibernia en latín). El nombre ha caído en desuso porque se ha visto que afecta a todas las etnias. Su prevalencia es de aproximadamente 1:1,000,000.¹⁹ Demuestra una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. El gen afectado (TNFRSF1A) se encuentra en el cromosoma 12p13 y codifica al receptor del factor de necrosis tumoral (TNFr). Este receptor se almacena principalmente en el aparato de Golgi y una pequeña fracción es mandada a la superficie celular (usualmente tras estímulos proinflamatorios). Cuando aumentan las concentraciones séricas de TNF, éste se acopla a su receptor y puede llevar a la supervivencia, inflamación o apoptosis celular dependiendo de un equilibrio complejo de vías de señalamiento intracelular. Se han identificado 86 mutaciones asociadas con la aparición de la enfermedad, de las cuales las más comunes son la disrupción de residuos

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de fiebre mediterránea familiar

Criterios mayores	Criterios de apoyo
Ataques típicos* 1. Peritonitis (generalizada) 2. Pleuritis (unilateral) o pericarditis 3. Monoartritis (cadera, rodilla, tobillo) 4. Fiebre aislada	1. Antecedente familiar de fiebre mediterránea familiar 2. Etnia sugerente 3. Edad menor a 20 años al inicio de la enfermedad Características de los ataques 4. Severos, se requiere reposo en cama 5. Remisión espontánea 6. Intervalos libres de síntomas 7. Respuesta inflamatoria transitoria con uno o más resultados de laboratorio alterados: leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), amiloide A sérico, fibrinógeno
Criterios menores	
Ataques incompletos en**: 1. Abdomen 2. Tórax 3. Articulación 4. Dolor de miembros pélvicos tras esfuerzo físico 5. Respuesta favorable a colchicina	8. Hematuria o proteinuria episódica 9. Laparotomía negativa o extirpación de apéndice normal 10. Consanguinidad de padres

* Los ataques típicos muestran todas las siguientes características: dolor, recurrencia de ataques (≥ 3 del mismo tipo), fiebre en la mayor parte de los ataques (temperatura rectal ≥ 38°C), duración corta (12 horas-3 días).
** Los ataques incompletos son ataques dolorosos y recurrentes que no cumplen con todas las características de los ataques típicos.
Diagnóstico: ≥ 1 criterios mayores, ≥ 2 criterios menores, 1 criterio menor + 5 criterios de apoyo, o 1 criterio menor + ≥ 4 de los primeros 5 criterios de apoyo.

de cisteína (39%), R92Q (34%) y T50M (10%). La patogenicidad de estas mutaciones aún no queda clara, pero se han propuesto varios mecanismos. La hipótesis de la “liberación defectuosa del receptor” postula que éste es incapaz de desacoplarse de las células donde se produce y consecuentemente no entra a la circulación para atenuar la respuesta inflamatoria del TNF circulante. La hipótesis del “señalamiento independiente del ligando” postula que el receptor mutante causa activación aberrante de NF-κB y MAPK principalmente, sin tener que existir el complejo receptor-ligando (TNFr-TNF). La hipótesis de “respuesta a proteínas desdobladas” postula que los receptores mutantes no adquieren una estructura adecuada y en consecuencia se acumulan dentro del retículo endoplásmico, desencadenando una respuesta inflamatoria intensa. Cualquiera de estos defectos culmina en un estado proinflamatorio de las células, que se acentúa durante periodos de estrés, pero que también es evidente cuando las células se encuentran en reposo. Según la mutación puede observarse un perfil de citocinas distinto, pero se han observado concentraciones aumentadas

de IL-6, TNF, IL-8, PCR, IL-1β, amiloide A sérico e IL-12; así como concentraciones disminuidas de IL-4 (citocina antiinflamatoria).²⁰

Los síntomas suelen iniciar durante la infancia (edad media de 4.3 años), aunque 22% de los pacientes inician después de los 18 años de edad. La edad promedio al diagnóstico es de 25.9 años. Casi 90% de los pacientes demuestran un curso recurrente de la enfermedad, caracterizado por ataques de duración variable (media de 10.8 días) que ocurren en promedio 7.7 veces al año, separados por periodos libres de enfermedad. La mayoría de los pacientes (58%) muestra un patrón temporal irregular de ataques y 25% refiere que la enfermedad fue precipitada por uno de varios factores (estrés emocional, ciclo menstrual, fatiga, infecciones, ejercicio o inmunizaciones). Sin embargo, 12% de los pacientes sí muestra un patrón temporal regular. Los ataques se caracterizan por la aparición de fiebre (88%), dolor en las extremidades (85%), dolor abdominal (74%), dermatosis (63%) y manifestaciones oculares (45%). Se han reportado distintas dermatosis, pero comúnmente

son manchas eritematosas (maculopapulares o urticarianas), en sitios localizados de dolor que migran en dirección centrífuga. En cuanto a las manifestaciones oculares puede existir edema o dolor periorbitario y conjuntivitis. Otras manifestaciones menos comunes incluyen faringitis, síntomas gastrointestinales y linfadenopatías.

La principal complicación es la amiloidosis por depósito de amiloide A sérico, que afecta a 10% de los pacientes a una edad promedio de 43 años (intervalo: 20-77). Las mutaciones con disrupción de residuos de cisteína y la mutación T50M se han asociado con mayor penetrancia, agresividad de la enfermedad y riesgo de amiloidosis. Asimismo, la mutación R92Q se relaciona con menos agregación familiar, más cefaleas, menos manifestaciones cutáneas u oculares, tendencia a mejorar con la edad o iniciar en la edad adulta y nunca se ha asociado con amiloidosis. Los pacientes que padecen amiloidosis suelen tener una enfermedad de evolución más larga (aproximadamente 39 años) y la mayoría inicia durante la infancia.²¹ Puede establecerse un diagnóstico clínico (**Cuadro 3**),²² aunque los estudios genéticos son confirmatorios, además de que pueden proporcionar información pronóstica importante.

Cuadro 3. Criterios propuestos por el *Eurofever Registry* para el diagnóstico de síndrome periódico asociado con el receptor del TNF

Existencia de	Puntos
Edema periorbitario	+21
Duración de episodios mayor de 6 días	+19
Dermatosis migratoria típica	+18
Mialgias	+6
Antecedentes heredofamiliares	+7
Ausencia de	Puntos
Vómito	+14
Estomatitis aftosa	+15
Punto de corte para diagnóstico	≥ 43

Las características clínicas deben asociarse con los episodios febriles típicos y deben descartarse otras causas de los mismos (infecciones, neoplasias, etc.).

El tratamiento de la enfermedad está encaminado a controlar los síntomas, prevenir recurrencias y disminuir el riesgo de amiloidosis. Se prescriben AINEs o con más frecuencia esteroides para abortar agudizaciones. El etanercept puede disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y es de especial beneficio en pacientes con mutaciones de alto riesgo de padecer amiloidosis.²³ Paradójicamente, el infliximab (otro medicamento anti-TNF) suele agudizar la enfermedad, lo que puede ser una importante pista diagnóstica.²⁴ Aunque por esta razón la administración de infliximab no se recomienda, un paciente obtuvo buena respuesta tras fracasar el tratamiento con etanercept.²⁵ Sin embargo, los casos resistentes al tratamiento con etanercept suelen ser tratados con medicamentos anti-IL-1, como anakinra²⁶ o canakimumab.²⁷ Hace poco también se describió la administración exitosa de medicamentos anti-IL-6, como tocilizumab.²⁸

Deficiencia de mevalonato quinasa (MKD): síndrome de hiperinmunoglobulinemia D (HIDS)

Los primeros casos de esta enfermedad se reportaron en Holanda, por lo que solía conocerse como fiebre holandesa. Sin embargo, después se describió en Francia, Inglaterra, Alemania, Italia, República Checa, Turquía, Estados Unidos y Japón.²⁹ Los pacientes afectados tienen una mutación en el gen de la mevalonato quinasa (MVK). Esta enzima se expresa en múltiples tejidos y cataliza la fosforilación de ácido mevalónico a 5-fosfomevalonato, un paso esencial en la vía del colesterol y biosíntesis de isoprenoides, compuestos importantes en muchos procesos celulares.³⁰ Hasta la fecha se conocen 204 variantes de la secuencia de este gen. La mutación más frecuente es V377I, seguida por I268T. Las mutaciones en este gen llevan a la disminución en la actividad o cantidad de MVK, lo que resulta en la acumulación de ácido mevalónico y disminución en la producción de isoprenoides antiinflamatorios, promoviendo un estado proinflamatorio.³¹ Tiene herencia autosómica recesiva.

Es una afección extremadamente rara, en todo el mundo se han reportado aproximadamente 300 casos, aunque probablemente esta cifra esté subestimada. Reportes publicados de poblaciones europeas mencionan que la prevalencia estimada va de 1:200,000 a 1:1,000,000.

La deficiencia de mevalonato quinasa puede manifestarse clínicamente como síndrome de hiperinmunoglobulinemia D o aciduria mevalónica, que es menos común y más severa. Se caracteriza por ataques de fiebre recurrentes, que por lo general exceden los 40°C (la fiebre es mayor en aciduria mevalónica que en síndrome de hiperinmunoglobulinemia D), duran cuatro a seis días y se manifiestan de manera irregular cada dos a ocho semanas. Los ataques febriles pueden acompañarse de linfadenopatía (principalmente cervical), esplenomegalia, artralgias, mialgias, malestar gastrointestinal (diarrea y vómito), dermatosis (maculopapular eritematosa), aftas, faringitis, cefalea, fatiga y malestar general. La mayoría de los pacientes padece el primer ataque antes del año de edad; sin embargo, puede variar desde la primera semana de vida hasta la edad de 20 años, la edad promedio de diagnóstico es de 8 a 10 años. Estos ataques pueden ser precipitados por inmunizaciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas o estrés. Además, los pacientes con aciduria mevalónica pueden padecer retraso en el crecimiento intrauterino, defectos congénitos (cataratas, dismorfias craneofaciales y acortamiento de extremidades), falla de medro, retraso psicomotor, ataxia cerebelar progresiva e hipotonía. Las principales complicaciones a largo plazo que se han observado son amiloidosis, contracturas articulares y adherencias abdominales.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, lo más importante es la elevación de inmunoglobulina D sérica (IgD), que suele elevarse por encima de 100 UI/mL, aunque las concentraciones normales no excluyen el diagnóstico. También puede

encontrarse elevación de inmunoglobulina A (IgA) y durante los ataques puede haber elevación de PCR, VSG, leucocitos (principalmente neutrófilos), ferritina y amiloide A sérico. Puede medirse el ácido mevalónico en orina, que tiene elevación mínima durante los ataques febriles en los pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y se normaliza entre ataques, aunque permanece elevado de manera crónica en pacientes con aciduria mevalónica.³² El diagnóstico de síndrome de hiperinmunoglobulinemia D es clínico, debe sospecharse cuando un paciente padece síntomas sugerentes de la enfermedad (**Cuadro 4**).²² Posteriormente deben medirse las concentraciones séricas de IgD e IgA. La elevación de IgD con o sin elevación de IgA es suficiente para confirmar el diagnóstico. Si el resultado es negativo puede solicitarse una prueba genética para un diagnóstico definitivo y valorar el riesgo en familiares.

La primera línea de tratamiento son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), porque éstos disminuyen la intensidad y duración de la fiebre y alivian los síntomas acompañantes. En el *Eurofever Registry* 39 de 67 (58%) pacientes recibieron AINEs durante los ataques febriles

Cuadro 4. Criterios diagnósticos propuestos por el *Eurofever Registry* para el diagnóstico de deficiencia de mevalonato quinasa

Existencia de	Puntos
Inicio de síntomas antes de los dos años de edad	+10
Estomatitis aftosa	+11
Adenomegalias generalizadas o esplenomegalia	+8
Adenomegalias dolorosas	+13
Diarrea (ocasional o frecuente)	+20
Diarrea (constante)	+37
Ausencia de	Puntos
Dolor torácico	+11
Punto de corte para el diagnóstico	≥ 42

Las características clínicas deben asociarse con los episodios febriles típicos y deben descartarse otras causas de los mismos (infecciones, neoplasias, etc.).

por razón necesaria, se observó una respuesta completa en 5 pacientes (13%) y parcial en 25 (64%).³³ En caso de que no exista una respuesta adecuada con AINEs el siguiente paso es el tratamiento con esteroides, con los que se reportó respuesta completa en 24% de los pacientes y parcial en 67%. Otras opciones que se han prescrito son los antagonistas del receptor de IL-1 ya sea por razón necesaria o en dosis continuas, con los que se encontró mayor beneficio: 30% de respuesta completa y 70% de respuesta parcial. Canakinumab, un anticuerpo monoclonal de alta afinidad contra IL-1 β , también ha mostrado resultados prometedores en estudios retrospectivos. Los inhibidores de TNF- α (etanercept y adalimumab) pueden considerarse biológicos de primera línea junto con los inhibidores del receptor de IL-1. Otros agentes que se han estudiado son tocilizumab (anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6), tipifarnib y lonafarnib (inhibidores de farnesiltransferasa) y el alendronato. La colchicina, estatinas, antibióticos, talidomida y ciclosporina se han probado sin demostrar eficacia. En casos resistentes, como última opción puede hacerse un trasplante de hígado o trasplante de células madre hematopoyéticas.³⁴

Síndromes periódicos asociados con criopirina (CAPS) o criopirinopatías

Clásicamente se describieron tres síndromes, que representaban fenotipos cada vez más agresivos de un mismo espectro fisiopatológico: el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal, también conocida como síndrome articular-cutáneo-neurológico infantil crónico. Es un grupo raro de enfermedades, con prevalencia estimada de 1:360,000.³⁵ Muestran un patrón hereditario autosómico dominante. La tendencia actual es referirse a un síndrome periódico asociado con criopirina porque los pacientes a menudo pade-

cen cuadros mixtos difíciles de categorizar por la superposición de características provenientes de estos síndromes. Sin embargo, es de utilidad estar familiarizado con los cuadros clásicos:

Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío (fenotipo más leve): la mayoría de los casos inicia antes de los seis meses de edad. Se caracteriza por ataques recurrentes de fiebre, urticaria, artralgias y conjuntivitis. Estos ataques ocurren una a dos horas tras exponerse a un ambiente frío y suelen durar 12 a 24 horas. Otros síntomas menos frecuentes son náusea, mareo, polidipsia, diaforesis, cefalea y fatiga. Menos de 2% de los pacientes padecen amiloidosis o secuelas neurológicas.

Síndrome de Muckle-Wells (fenotipo intermedio): la edad de inicio es variable, pero suele ser antes del año de vida. Sigue un curso que tiende a la cronicidad con agudizaciones caracterizadas por urticaria, fiebre, somnolencia, artralgias, cefalea y conjuntivitis, que suelen durar uno a tres días. También puede haber otras manifestaciones oculares, como uveítis, epiescleritis, papiledema o ceguera. Se han descrito varios desencadenantes, entre ellos fatiga, ejercicio, estrés y frío. Hasta 85% de los pacientes padece sordera neurosensorial bilateral, con algunos de los casos más tempranos alrededor de 10 años de edad. Cerca de 25% de los pacientes padece amiloidosis.

Enfermedad inflamatoria multisistémica neonatal/síndrome articular-cutáneo-neurológico infantil crónico (fenotipo más agresivo): suelen iniciar durante el periodo neonatal con la tríada de urticaria crónica, afectación musculoesquelética y daño del sistema nervioso central. La mayor parte de las mutaciones suele aparecer *de novo*. La afección del sistema nervioso puede incluir: meningitis aséptica, hipertensión intracraneal, déficit cognitivo, cefaleas, convulsiones, eventos vasculares cerebrales, papiledema y

sordera o ceguera progresivas (o ambas). La afección musculoesquelética incluye deformidades osteoarticulares (principalmente en grandes articulaciones como la rodilla), dedos en palillo de tambor, protuberancia frontal, nariz en silla de montar, hipoplasia mediofacial y talla baja. A pesar de que la amiloidosis es poco frecuente, estos pacientes tienen mayor mortalidad comparada con los otros dos fenotipos debido a su afección neurológica.³⁶

Estas enfermedades surgen por mutaciones de la criopirina (del griego κρυο “helado” y πυρ “fuego”), que es codificada por el gen NLRP3 en el cromosoma 1q44. La criopirina es una proteína que forma parte del inflamasoma NALP3. Los inflamasomas son complejos proteicos que forman parte del sistema inmunitario innato y suelen encontrarse en macrófagos y neutrófilos. Al ser estimulada la criopirina causa que el inflamasoma desencadene una serie de reacciones que culminan en la activación y liberación de la citocina proinflamatoria IL-1 β . Se ha visto que la criopirina puede ser estimulada por varias sustancias, entre ellas ARN bacteriano, coadyuvantes utilizados en vacunas y cristales de urato monosódico o pirofosfato cálcico dihidratado, entre otros. La mayor parte de las mutaciones patogénicas causan “ganancia de función”, que resulta en una criopirina hiperactiva y, en consecuencia, en hipersecreción de IL-1 β .³⁷ Las criopirinopatías en general afectan principalmente a pacientes caucásicos (94%). Aunque los pacientes inician con síntomas a la edad promedio de 0.8 años, la edad promedio al diagnóstico es de 15 años. Cerca de 57% de los pacientes padece una enfermedad crónica (con síntomas prácticamente diarios), mientras que el otro 43% refiere sólo ataques agudos. En los pacientes con un cuadro caracterizado por ataques agudos recurrentes, los ataques siempre se acompañan de fiebre. La duración y frecuencia de estos ataques son sumamente variables. Las manifestaciones más comunes incluyen urticaria (97%), afecta-

ción musculoesquelética (86%), fiebre (84%), síntomas oftalmológicos (71%), sordera (42%), y síntomas neurológicos (40%). Una minoría de los pacientes tiene afecciones graves en distintos sistemas. La afección musculoesquelética severa sólo se observa en 4% de los pacientes e incluye: contractura articular, sobrecrecimiento de la rótula (que puede adquirir una apariencia tumoral), deformidad ósea, erosión ósea o lesión osteolítica. La afección neurológica severa se observa en 12% de los pacientes e incluye: convulsiones, hidrocefalia o retraso mental. La afección oftalmológica severa se observa en 12% de los pacientes e incluye: atrofia del nervio óptico, catarata, glaucoma o discapacidad visual. Sólo 4% de los pacientes padece amiloidosis.³⁸ La mutación R260W (26%) se asocia con ataques agudos desencadenados por el frío, antecedentes heredofamiliares, inicio de síntomas después de los seis meses de edad, y se considera de buen pronóstico. Otras mutaciones de relativamente buen pronóstico que comparten un fenotipo similar son: V198M, E311K (aunque comúnmente se asocia con sordera), A439V y Q703K. La mutación T348M (15%) se asocia con un inicio previo a los 6 meses de edad, curso crónico, sordera y se considera de mal pronóstico. Este fenotipo suele asociarse con afecciones orgánicas severas y también se observa en pacientes con la mutación D303N y otras mutaciones raras (particularmente somáticas). Puede establecerse un diagnóstico clínico (**Cuadro 5**),²² pero el estudio genético es confirmatorio, además de que da información respecto al pronóstico.

Existen tres medicamentos principales para el tratamiento de los síndromes periódicos asociados con criopirina: anakinra, canakinumab y rilonacept. Todos actúan inhibiendo IL-1 y disminuyendo el estado inflamatorio (lo que puede vigilarse con las concentraciones séricas de PCR y amiloide A sérico), con alivio o estabilización de complicaciones secundarias y mejoría en la calidad de vida. El tratamiento está indicado en

Cuadro 5. Criterios propuestos por el *Eurofever Registry* para el diagnóstico de síndromes periódicos asociados con criopirina

Existencia de	Puntos
Urticaria	+25
Sordera neurosensorial	+25
Conjuntivitis	+10
Ausencia de	Puntos
Faringitis exudativa	+25
Dolor abdominal	+15
Punto de corte para diagnóstico	≥ 52

Las características clínicas deben asociarse con los episodios febriles típicos y deben descartarse otras causas de los mismos (infecciones, neoplasias, etc.).

pacientes con síntomas activos e inflamación persistente.³⁹

Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical (PFAPA)

El PFAPA es una afección que difiere en algunos aspectos con las enfermedades previamente descritas. Por esta razón a veces no se considera una enfermedad autoinflamatoria, pero en caso de hacerlo se trata de la más común de todas. La incidencia anual es de aproximadamente 3 casos por cada 10,000 pacientes menores de cinco años de edad, afecta principalmente al sexo masculino.⁴⁰ Aunque se trata de un padecimiento predominantemente de la edad pediátrica, se han reportado varios casos en adultos.⁴¹ Las dos principales diferencias que muestra con el resto de las enfermedades autoinflamatorias es que parece tener una causa multifactorial y demuestra una franca puntualidad periódica de los ataques.

Estudios recientes sugieren hiperactividad del inflamasoma, similar a otras enfermedades autoinflamatorias. Las dos mutaciones identificadas que se sospecha pudieran causar esta hiperactividad son MEFV E148Q y NLRP3 Q703K (genes implicados en la fiebre mediterránea familiar y los síndromes periódicos asociados

con criopirina, respectivamente). Sin embargo, estas mutaciones por sí solas no explican completamente la fisiopatología de la enfermedad, por lo que sigue considerándose una afección poligénica, de herencia compleja.^{42,43}

El cuadro clínico se caracteriza por ataques febriles recurrentes acompañados por estomatitis aftosa y faringitis o adenitis cervical (o ambas). Estos ataques suelen durar cuatro a cinco días y suelen ocurrir cada tres a seis semanas. Durante el transcurso de la enfermedad ocurre una fase verdaderamente periódica, en la que el mismo paciente (o usualmente sus padres) puede anticipar cuándo ocurrirá el próximo ataque debido a la regularidad de los intervalos. Otros síntomas incluyen dolor abdominal o de extremidades, náusea y vómito, entre otros.⁴⁴ El diagnóstico se basa en criterios clínicos (**Cuadro 6**).⁴⁵⁻⁴⁷

Cuadro 6. Criterios diagnósticos del síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical

Fiebre regularmente recurrente con edad de inicio temprana (antes de cinco años*)
Síntomas constitucionales en ausencia de una infección de la vía aérea superior con por lo menos uno de los siguientes signos clínicos:
a) Estomatitis aftosa
b) Linfadenitis cervical
c) Faringitis
Exclusión de neutropenia cíclica**
Intervalos completamente asintomáticos entre ataques
Crecimiento y desarrollo normales

* Aunque es una enfermedad que ocurre predominantemente en pacientes pediátricos, se han reportado varios casos en adultos, quienes suelen padecer ataques más largos, aunque menos frecuentes. El carácter periódico de los ataques parece ser casi exclusivo de los pacientes pediátricos. Los adultos tienden a padecer sólo un síntoma “clásico” y más síntomas “atípicos” (artralgias, mialgias, cefalea, fatiga, manifestaciones oculares o dermatológicas).

** Se trata de la otra afección que debe considerarse en una fiebre verdaderamente periódica (usualmente en intervalos de 21 días). Su cuadro clínico puede ser muy similar al de síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical, por lo que puede ser útil solicitar cuenta de neutrófilos tres veces por semana, durante seis semanas para diferenciarlas. Otra alternativa sería el estudio genético del gen afectado (ELANE).

Las agudizaciones de la enfermedad se tratan con esteroides (usualmente prednisona o beta-metasona), puede darse una segunda dosis al segundo día si la fiebre persiste. La respuesta a esta monodosis suele ser notable y es un dato que apoya el diagnóstico y puede ayudar a diferenciar la afección de otras enfermedades autoinflamatorias. En cuanto a tratamientos profilácticos, se ha descrito principalmente la administración de colchicina, aunque también se ha postulado la prescripción de cimetidina, anakinra y vitamina D. El tratamiento quirúrgico es controvertido, puede realizarse amigdalectomía o adenoamigdalectomía. Aunque algunos estudios han mostrado mejoría notable e incluso remisión del cuadro tras la intervención quirúrgica, no parece ser una solución universal por lo que es una opción que debe discutirse con pacientes selectos (resistentes a tratamiento médico o con agudizaciones frecuentes). No se ha visto beneficio de la intervención quirúrgica en pacientes adultos, quienes pueden iniciar con el cuadro incluso con el antecedente de amigdalectomía en la infancia. Por lo general, la enfermedad es de alivio espontáneo antes de la adolescencia, sin complicaciones a largo plazo. Aún no existen estudios que hayan analizado el pronóstico a largo plazo en poblaciones adultas.⁴⁸

El **Cuadro 7** resume las características principales de las enfermedades descritas en este artículo.

CONCLUSIÓN

Las fiebres recurrentes corresponden a una proporción importante de las fiebres de origen desconocido, pero aún no se han reconocido como un enigma diagnóstico tan importante como el grupo al que pertenecen. Un grupo importante de fiebres recurrentes son las en-

fermedades autoinflamatorias, que ocurren por disregulación de la inmunidad innata.

La definición actual de fiebre recurrente no parece adecuada porque hace referencia a episodios de fiebre de origen desconocido (más de 3 semanas) repetitivos. Esto excluiría la mayoría de los casos de enfermedades autoinflamatorias, por lo que consideramos que la fiebre recurrente debería ser redefinida. Aunque la mayoría de los casos de enfermedades autoinflamatorias inician durante la edad pediátrica, varios casos se han descrito en adultos. Además, es común que estas entidades tomen años en diagnosticarse (media de 12 años), por lo que nos parece importante que el internista esté familiarizado con ellas. Curiosamente, los pacientes que padecen estas enfermedades durante la edad adulta parecen expresar un fenotipo menos agresivo que los que empiezan a edades más tempranas.⁴⁹

Los criterios diagnósticos de estas enfermedades siguen perfeccionándose, por lo que es importante consultar los más recientes al momento de sospechar alguna de ellas. Existen herramientas disponibles en línea que pueden ser útiles para el diagnóstico (*Eurofever Classification Criteria*⁵⁰) o seguimiento (*Autoinflammatory Diseases Activity Index*⁵¹) de estas enfermedades.

Aunque discutimos las enfermedades autoinflamatorias más comunes en esta revisión (fiebre mediterránea familiar, síndrome periódico asociado con el receptor del TNF, deficiencia de mevalonato quinasa, síndromes periódicos asociados con criopirina, síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical), existen varias otras: deficiencia del antagonista del receptor de IL-1, síndrome PAPA, síndrome de Blau, entre otros.

Cuadro 7. Características principales de las enfermedades autoinflamatorias

Enfermedad	Gen y proteína	Herencia	Principales manifestaciones clínicas	Duración del episodio febril	Tratamiento de primera línea
Fiebre mediterránea familiar	MEFV (pirina)	AR	Serositis (peritonitis, pleuritis, pericarditis, artritis). Lesiones cutáneas similares a erisipela	3 días	Colchicina
Síndrome periódico asociado con el receptor del TNF	TNFRSF1A (receptor de TNF 1)	AD	Artralgias, mialgias Dolor abdominal Dermatosis (migratoria) Edema periorbitario	10.8 días (media)	Etanercept (esteroides para agudizaciones)
MKD	MVK (mevalonato quinasa)	AR	Linfadenopatía cervical Artralgias, mialgias Esplenomegalia Malestar gastrointestinal Dermatosis maculopapular eritematosa	4-6 días	AINES
Síndromes periódicos asociados con criopirina	NLRP3 (criopirina)	AD	Urticaria Artralgias Conjuntivitis Sordera Síntomas neurológicos	Variable	Anakinra o canakinumab o rilonacept
Síndrome de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical	-	-	Estomatitis aftosa Faringitis Adenitis cervical	4-5 días	Prednisona o betametasona

REFERENCIAS

- Cunha BA. Fever of unknown origin: Clinical overview of classic and current concepts. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(4):867-915.
- Knockaert DC. Recurrent fevers of unknown origin. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1189-1211.
- De Kleijn EMH, Vandenbroucke JP, Van der Meer JWM. Fever of unknown origin (FUO) II: diagnostic procedures in a prospective multicenter study in 167 patients. *Medicine* 1997;76:401-414.
- Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin. Review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* 1993;72:184-196.
- Zenone T. Démarche diagnostique des fièvres récurrentes prolongées chez l'adulte. *Rev Med Interne* 2015;36(7):457-466.
- Le Moing V, Leport C. Fièvres intermittentes d'origine infectieuse. *Rev Prat* 2002;52:139-144.
- Ben-Chetrit E, Touitou I. Familial Mediterranean Fever in the world. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1447.
- Livneh A. Reported at Familial Mediterranean Fever (FMF) and Beyond: The 4th International Congress on Systemic Autoinflammatory Diseases, November 6-10, 2005, Bethesda, Maryland.
- Manukyan G, Aminov R. Update on pyrin functions and mechanisms of familial Mediterranean fever. *Front. Microbiol* 2016;7:456.
- Van Der Hilst JCH, Simon A, Drenth JPH. Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 2005;5:87-98.
- Halabe Cherem J, Rábago Arredondo J. Non-surgical acute abdomen as a clinical expression of Mediterranean familial fever. *Rev Invest Clin* 2007;59(3):212-218.
- Moreno Del Castillo MC, Gómez Romero P, Ángel Juárez VM, Halabe Cherem J. Dolor torácico y disnea como manifestaciones iniciales de fiebre mediterránea familiar. Reporte de caso. *An Med (Mex)* 2014;59(2):148-152.
- Halabe Cherem J, Hamui Sutton A, Cohen Cohen S, Sacal Dumani E, et al. Pericarditis recidivante y fiebre mediterránea familiar. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47(2):211-214.
- Halabe Cherem J, Islas Andrade S, Lifshitz A, Nellen H. Persistent fever as the only symptom of familial Mediterranean fever. *Arch Intern Med* 1990;150:1347.
- Halabe Cherem J, Nellen Hummel H, Flores Padilla G, Mercado Atri M, Pizutto Chávez J. Familial Mediterranean fever

- and primary antiphospholipid syndrome, a rare association - A case report. *J Vasc Dis* 1995;46(9):859-861.
16. Halabe Cherem J, Pérez Jiménez C, Nellen Hummel H, Mercado Atri M, Sigala Rodríguez C, Castañón González J. Fiebre mediterránea familiar en la Ciudad de México. Seguimiento por 20 años. *Cir Ciruj* 2004;72:135-138.
17. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 1997;40:1879.
18. Berkun Y, Eisenstein EM. Update on auto-inflammatory diseases and familial Mediterranean fever. *IMAJ* 2016;18:221-224.
19. Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(5):349-368.
20. Turner MD, Chaudhry A, Nedjai B. Tumor necrosis factor receptor trafficking dysfunction opens the TRAPS door to pro-inflammatory cytokine secretion. *Biosci Rep* 2012;32:105-112.
21. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160-2167.
22. Federici S, Sormani MP, Ozen S, Lachmann HJ, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015;74(5):799-805.
23. Bulua AC, Mogul DB, Aksentjevich I, et al. Efficacy of etanercept in the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: a prospective, open-label, dose-escalation study. *Arthritis Rheum* 2012;64(3):10.1002/art.33416.
24. Nedjai B, Hitman GA, Quillinan N, et al. Proinflammatory action of the antiinflammatory drug infliximab in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):619-625.
25. Krenelbaum M, Chaiton A. Successful treatment with infliximab of a patient with tumor necrosis factor-associated periodic syndrome (TRAPS) who failed to respond to etanercept. *J Rheumatol* 2010;37(8):1780-1782.
26. Grimwood C, Despert V, Jeru I, Hentgen V. On-demand treatment with anakinra: a treatment option for selected TRAPS patients. *Rheumatology* 2015;54(9):1749-1751.
27. Brizi MG, Galeazzi M, Lucherini OM, et al. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with canakinumab. *Ann Intern Med* 2012;156(12):907-908.
28. Akasbi N, Soyfoo MS. Successful treatment of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) with tocilizumab: A case report. *Eur J Rheumatol* 2015;2(1):35-36.
29. Simon A, Mariman EC, Van Der Meer JWM, Drenth JPH. A Founder Effect in the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Am J Med* 2003;114:148-152.
30. Kellner U, Stöhr H, Weinitz S, Farmand G, Weber BHF. Mevalonate kinase deficiency associated with ataxia and retinitis pigmentosa in two brothers with MVK gene mutations. *Ophthalmic Genet* 2017:1-5.
31. Houten SM, Frenkel J, Waterham HR. Isoprenoid biosynthesis in hereditary periodic fever syndromes and inflammation. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1118.
32. Zhang S. Natural history of mevalonate kinase deficiency: a literature review. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14(1):30.
33. Ter Haar NM, Jeyaratnam J, Lachmann HJ, Simon A, Brogan PA, Doglio M, et al. The phenotype and genotype of mevalonate kinase deficiency. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(11):2795-2805.
34. Favier LA, Schulert GS. Mevalonate kinase deficiency: current perspectives. *Appl Clin Genet* 2016;9:101-110.
35. Cuisset L, Jeru I, Dumont B, Fabre A, Cochet A, Le Bozec J, et al. Mutations in the autoinflammatory cryopyrin-associated periodic syndrome gene: epidemiological study and lessons from eight years of genetic analysis in France. *Ann Rheum Dis* 2011;70:495-499.
36. Sarabay G, Grandemange S, Touitou I. Diagnosis of cryopyrin-associated periodic syndrome: challenges, recommendations and emerging concepts. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(7):827-835.
37. Drenth JPH, van der Meer JWM. The inflammasome - A linchpin of innate defense. *N Engl J Med* 2006;355(7):730-732.
38. Levy R, Gérard L, Kuemmerle-Deschner J, Lachmann HJ, Koné-Paut I, Cantarini L, et al. Phenotypic and genotypic characteristics of cryopyrin-associated periodic syndrome: a series of 136 patients from the Eurofever Registry. *Ann Rheum Dis* 2014;74(11):2043-2049.
39. Koné-Paut I, Galeotti C. Current treatment recommendations and considerations for cryopyrin-associated periodic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(10):1083-1092.
40. Forsvoll J, Kristoffersen EK, Oymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr* 2013;102:187-192.
41. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008;10:358-360.
42. Kraszewska-Głomba B, Matkowska-Kocjan A, Szenborn L. The pathogenesis of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome: A review of current research. *Mediators Inflamm* 2015;2015:563876.
43. Theodoropoulou K, Vanoni F, Hofer M. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome: A review of the pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18(4):18.

44. Wekell P, Karlsson A, Berg S, Fasth A. Review of autoinflammatory diseases, with a special focus on periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome. *Acta Paediatr* 2016;105:1140-1151.
45. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edwards KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
46. Rigante D, Vitale A, Natale MF, Lopalco G, et al. A comprehensive comparison between pediatric and adult patients with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenopathy (PFAPA) syndrome. *Clin Rheumatol* 2016 [Epub ahead of print].
47. Dale DC, Person RE, Bolyard AA, Aprikyan AG, et al. Mutations in the gene encoding neutrophil elastase in congenital and cyclic neutropenia. *Blood* 2000;96:2317-2322.
48. Vanoni F, Theodoropoulou K, Hofer M. PFAPA syndrome: a review on treatment and outcome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14(1):38.
49. Hernández-Rodríguez J, Ruíz-Ortiz E, Tomé A, Espinosa G, et al. Clinical and genetic characterization of the autoinflammatory diseases diagnosed in an adult reference center. *Autoimmune Rev* 2016;15(1):9-15.
50. Giannina Gaslini Institute. Eurofever Classification Criteria. [Internet]. Disponible en: <<https://www.printo.it/eurofever/scoreCriteria.asp>>.
51. Píram M, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Frenkel J, et al. Validation of the Autoinflammatory Diseases Activity Index (AIDAI) for hereditary recurrent fever syndromes. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2168-2173.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.