



Fiebre de origen desconocido

Autor: Carlos Pérez Martín. R1 Pediatría

Tutores: Amelia Herrero, Agustín Martínez

Unidad de Lactantes

Caso clínico

- Lactante de 11 meses que ingresa derivado del hospital de Orihuela por síndrome febril de 17 días de evolución
- Antecedentes personales:
 - Ingresado a los 6 meses de vida por sospecha de síndrome hemofagocítico secundario a infección por VHH6
 - Intervenido de hernia inguinal derecha en HGUA el 2 de mayo 2018
 - No reacciones alérgicas medicamentosas conocidas
 - Vacunación adecuada a la edad
- Antecedentes familiares:
 - Abuela materna con epilepsia y artritis reumatoide

Enfermedad actual

Urgencias
Orihuela

Fiebre de 8 días de evolución
(máximo 40,3º)

En tratamiento con Augmentine
desde primaria por cuadro de tos
y mucosidad

EF: Exantema urticarial tras 4ª
toma amoxi-clavulánico
Esplenomegalia

Analítica:

Leucocitos: 26000/L
(N:47% L: 44%)
PCR: 6.6 mg/dl
Hb 9.4 mg/dl

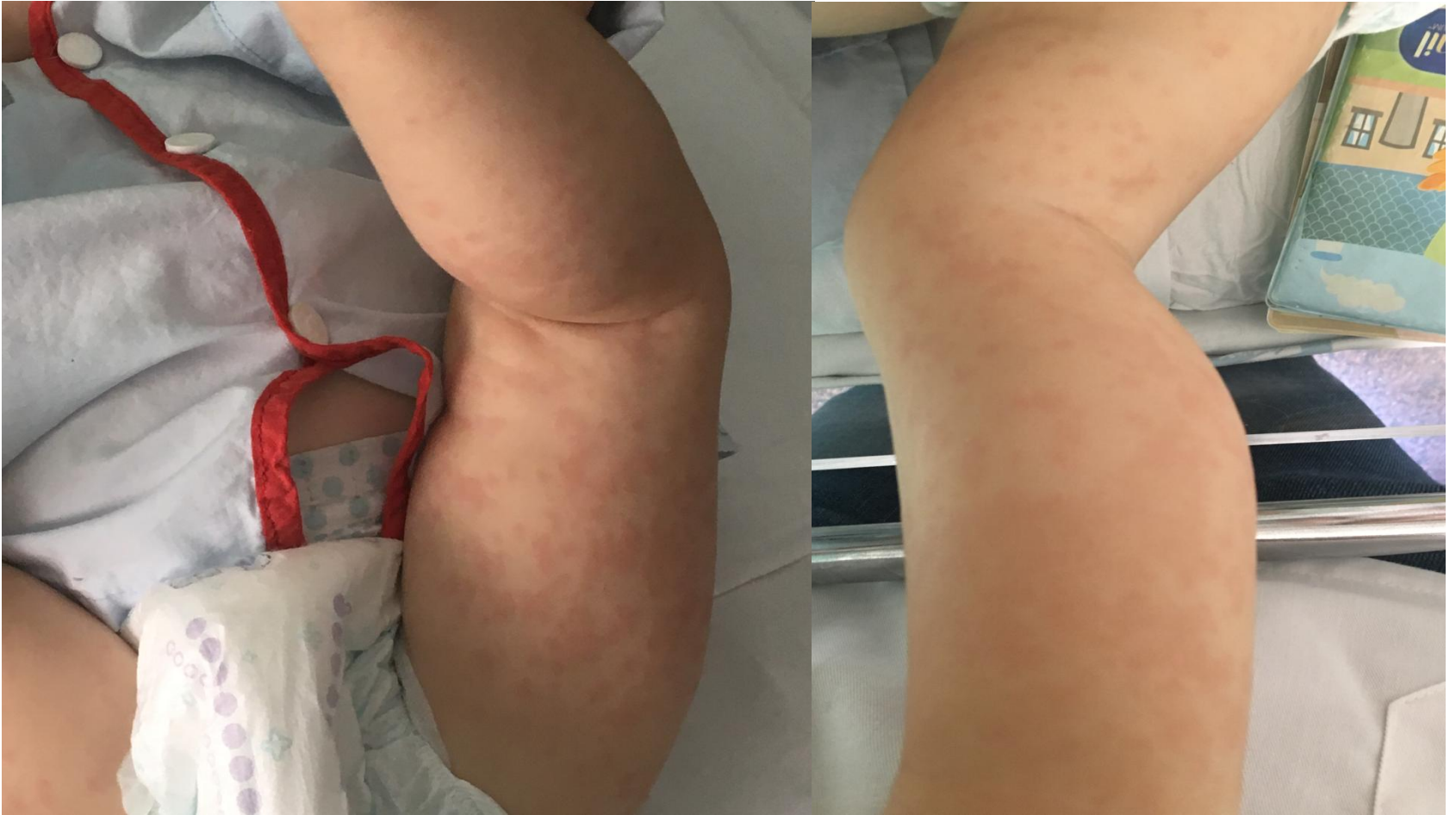
Ingreso en
Lactantes
Orihuela

Tratamiento con
ceftriaxona IV
50mg/Kg/día

Traslado a
HGUA para
Bx MO

Disminución de la hemoglobina y
aumento de la ferritina (>2000)

Exploración física



Causas de Fiebre origen desconocido

Infecciones

Adenovirus
Citomegalovirus
EB
VIH
Hepatitis

Endocarditis
Ricketsia
Abscesos ocultos
osteomielitis

Hongos
Parásitos (leishmania)

E. Reumatológicas

AIJ
LES
Vasculitis
Dermatomiositis
Autoinflamatorias (PFAPA,
Fiebre mediterránea
familiar...)

Miscelánea

Patología maligna

Leucemia
Linfoma
Neuroblastoma
E. Hodgkin
Osteosarcoma

Fiebre medicamentosa
Disautonomía
Tirotoxicosis
Enfermedad del suero
EII
Displasia ectodérmica

Pruebas complementarias

- Análisis Sangre

	02 Julio		05 Julio		09 Julio	
Leucocitos/L	26.950		26.240		14.250	
	N: 44%	L: 47%	N: 71%	L: 21%	N: 64%	L: 26%
PCR mg/dl	6,60		20		19,6	
Procalcitonina mg/L	0,18		1,09		0,7	
Hb mg/dl	9,4		8,5		7,9	
VCM Ft	69,2		68,5		69,8	
Ferritina mg/L	287,5		602,7		>2000	
Trigliceridos mg/dl	95		94		149	
Fibrinogeno Klaus mg/dl			549			

Pruebas complementarias

- Serología

Prueba	RESULTADOS
VIH 1/2 Ag/Ac (IAQL)	NEGATIVO
Ac. IgG - IgM anti-Citomegalovirus	NEGATIVO
Ac. IgG - IgM anti-VCA VEB	INDETERMINADO
Ac. IgG anti-EBNA VEB	NEGATIVO
Ac. IgG - IgM anti-Toxoplasma gondii	NEGATIVO
Ac. IgG - IgM anti Rubeola II	NEGATIVO
Parvovirus B19 IgG - IgM	NEGATIVO
Mycoplasma pneumoniae IgG - IgM	NEGATIVO

Pruebas complementarias

- Biopsia MO
 - Celularidad: Hipoplasia serie roja (virus vs timoma)
 - Citometría de características normales.
- Microbiología molecular MO

	Resultado
HERPES SIMPLEX 1- PCR	No se detecta
HERPES SIMPLEX 2-PCR	No se detecta
VARICELLA ZOSTER- PCR	No se detecta
CARGA VIRAL EPSTEIN BARR	No se detecta
CARGA VIRAL CMV	No se detecta
PARVOVIRUS B19- PCR	No se detecta
LEISHMANIA PCR	No se detecta

Pruebas complementarias

- Punción lumbar:

- **Bioquímica**

Glucosa	60 mg/dl (90 mg/dl plasma)
Proteínas	19 mg/dl
Celularidad	Eritrocitos 300 μL Leucocitos 39 μL  lymphocyte monocyte neutrophil eosinophil basophil 97% 3%

- **Bacteriología:** tinción Gram y cultivos sin hallazgos
 - **Micología:** tinción y cultivo sin hallazgos
 - **PCR multipanel LCR:** no se detectan microorganismos

Pruebas complementarias

- **Hemocultivo y urocultivo:** negativos
- **Serología:** negativa
- **Estudio sangre periférica:** sin alteraciones
- **Mantoux:** negativo
- **IG y subpoblaciones linfocitarias:** sin alteraciones
- **Estallido respiratorio (bursttest):** normal
- **Receptor soluble CD28:** normal
- **FR y ANA:** negativos

Pruebas de Imagen

Ecografía abdominal	1- Esplenomegalia homogénea de 8.1 cm. con focos hipoecoicos sugestivos de peliosis esplénica 2- Hepatoesplenomegalia. Discreta cantidad de líquido libre abdominopélvico no presente en estudio previo
RMN columna	Posible vértebra en mariposa D10. Resto sin alteraciones
Estudio cardiológico	Normal, sin alteraciones a nivel coronario

Causas de Fiebre origen desconocido

Infecciones

Adenovirus
Citomegalovirus
EB
VIH
Hepatitis

Endocarditis
Ricketsia
Abscesos ocultos
osteomielitis

Hongos
Parásitos (leishmania)

E. Reumatológicas

AIJ
LES
Vasculitis
Dermatomiositis
Autoinflamatorias (PFAPA,
Fiebre mediterránea
familiar...)

Miscelánea

Patología maligna

Leucemia
Linfoma
Neuroblastoma
E. Hodgkin
Osteosarcoma

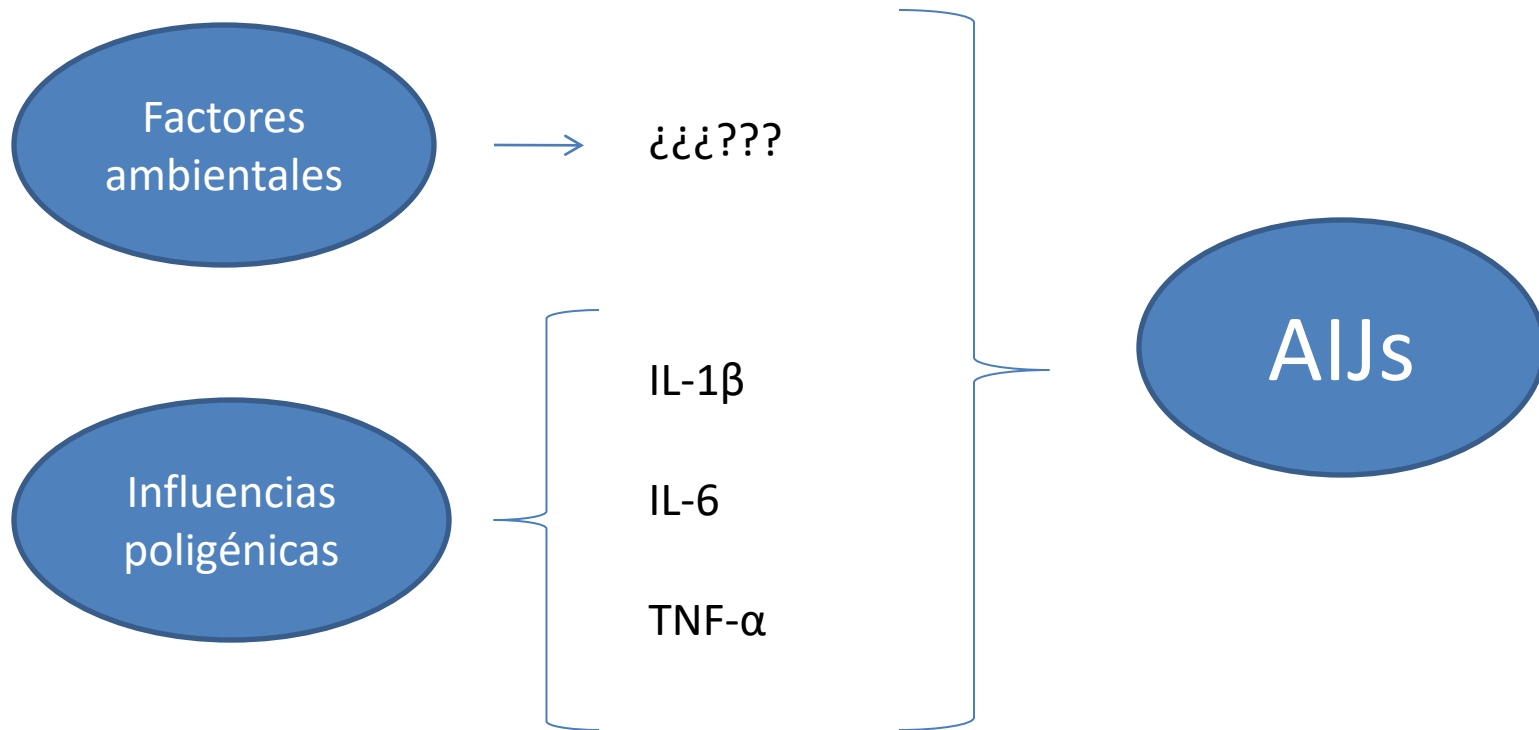
Fiebre medicamentosa
Disautonomía
Tirotoxicosis
Enfermedad del suero
EII
Displasia ectodérmica

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

Engloba a todas las artritis de causa desconocida de al menos 6 semanas de evolución e inicio antes de los 16 años de edad

Forma Clínica	Frecuencia	Edad de aparición	Sexo
Artritis sistémica	4-17%	Cualquier edad	♀ = ♂
Oligoartritis	27-56%	Primera infancia, pico a los 2-4 años	♀ >>>> ♂
Poliartritis FR (+)	2-7%	Infancia tardía o adolescencia	♀ >> ♂
Poliartritis FR (-)	11-28%	Distribución bifásica, 1.º pico a los 2-4 años, 2.º a los 6-12 años	♀ >> ♂
Artritis entesitis	3-11%	Infancia tardía o adolescencia	♀ << ♂
Artritis psoriásica	2-11%	Distribución bifásica, 1.º pico a los 2-4 años, 2.º a los 9-11 años	♀ > ♂
A Indiferenciada	11-21%	—	

AIJs: Patogenia



AIJs: Clínica

- Fiebre



- Presente en un 98% casos

- M. cutáneas

- Picos superiores a 39º (1-2 al día) con afectación del estado general

- Artritis

- Normalidad clínica entre picos

- Af. sistémica

- Fiebre monofásica sin variaciones descarta E. Still

AIJs: Clínica

- Fiebre

- M. cutáneas →

- Artritis

- Af. sistémica

- Presente en un 80% de los casos y habitualmente coincide con los picos febriles

- Máculas o maculopápulas asalmonadas migratorio y no pruriginoso

- En algunos casos Rash urticarial

- La ausencia de rash obliga a reconsiderar el diagnóstico

- Fenómeno de Koebner

AIJs: Clínica

- Fiebre
- M. cutáneas
- Artritis
- Af. sistémica



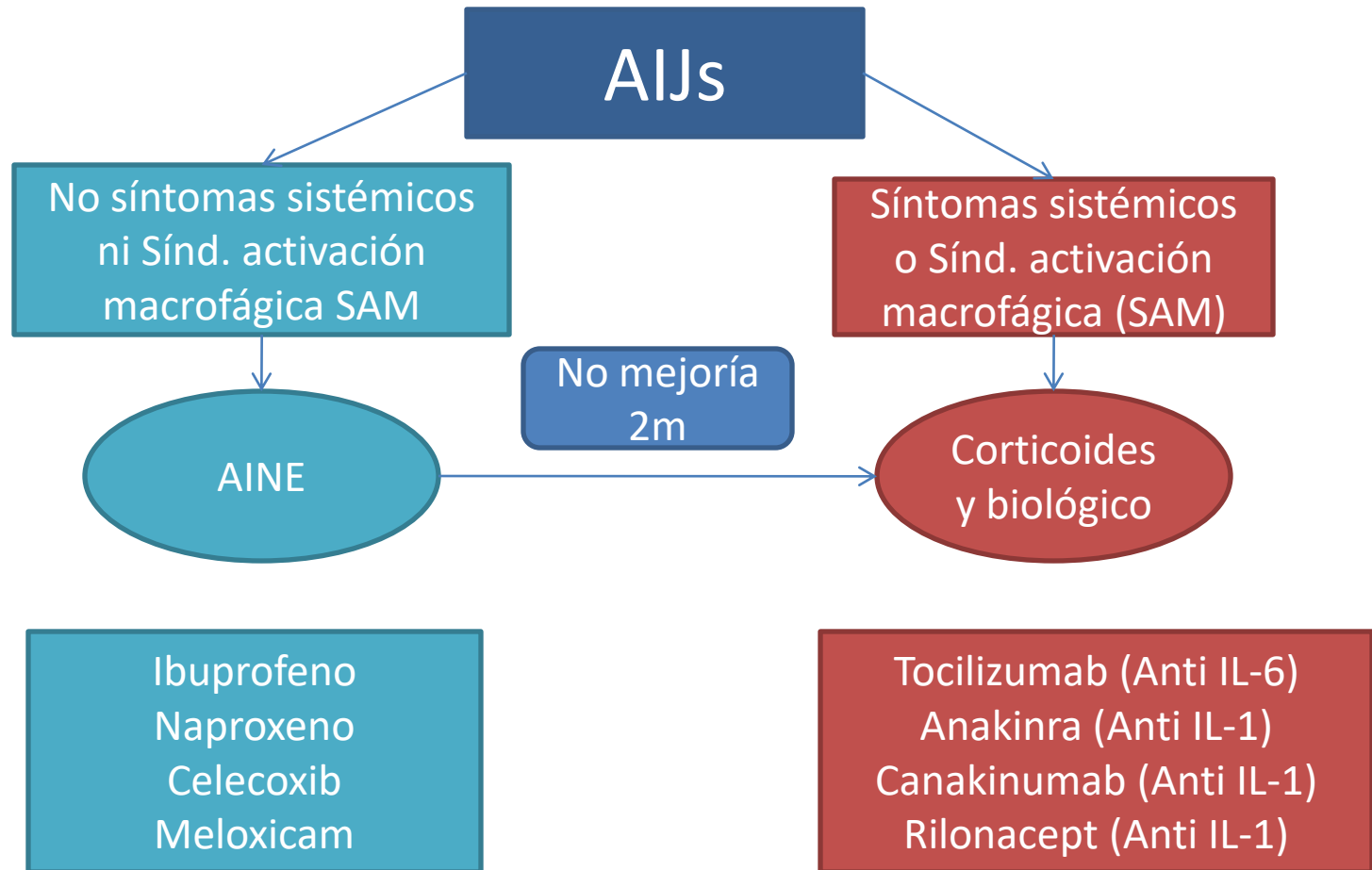
- La mayoría de pacientes desarrollan artritis en los 3 años siguientes al dx.
- Oligoarticular (1 a 4) o poliarticular (5 o más)
- Puede aparecer artritis erosiva rápidamente destructiva (muñecas)
- Pueden aparecer mialgias y tenosinovitis

AIJs: Clínica

- Fiebre
- M. cutáneas
- Artritis
- Af. sistémica →

- Linfadenopatía generalizada (2 o más grupos ganglionares)
- Hepatoesplenomegalia
- Serositis (pericardio, pleura...)

AIJs: Tratamiento



AIJs: Tratamiento

- Para considerar mejoría AIJs, debe existir mejora en al menos un 30% en 3/6 de las variables siguientes
 - N° art con artritis
 - N° art con limitación movilidad
 - EVA de la evaluación de la enf por el médico
 - EVA de la evaluación de la enf por el paciente
 - Capacidad funcional medida por cHAQ
 - RFA: VSG o PCR

EVA: Escala visual analógica

RFA: Reactantes de fase aguda

cHAQ: Chidhood Health Assesment Questionnaire

AIJs: Tratamiento

- La AIJs no suele responder a FAME (Metotrexate...) ni a anti-TNF
- La ausencia de respuesta a inhibidores de IL-1/6 obliga a replantearse el diagnóstico
- No hay fármaco biológico de primera línea, a no ser que SAM → Anakinra
- No existen diferencias significativas en la eficacia ni necesidades de corticoides entre Tocilizumab y Anakinra

AIJs: Complicaciones

- SAM



Aparece en el 15% de los pacientes con AIJ sistémico

Causa importante de mortalidad (8-22%)

- Amiloidosis

- R. crecimiento

- Osteoporosis

1. **Diagnóstico molecular** basado en encontrar mutaciones específicas en los genes *PRF1* o *MUNC13-4* o
2. **Diagnóstico clínico-analítico** basado en el cumplimiento de al menos cinco de los siguientes ocho criterios:
 - Fiebre persistente
 - Esplenomegalia
 - Citopenia en dos o más líneas celulares:
 - Hb <9 g/dl (en el primer mes de vida: Hb <10 g/d)
 - Plaquetas <100 x 10⁹/l
 - Neutrófilos <1 x 10⁹/l
 - Hipertrigliceridemia ≥3 mmol/l en ayunas y/o hipofibrinogenemia <1,5 gr/l.
 - Ferritina ≥500 µg/l.
 - Hemofagocitosis en médula ósea o ganglios, sin evidencia de proceso maligno.
 - Elevación del sCD 25 (sIL2Rα).
 - Disminución o ausencia de la actividad citolítica de las células NK.

AIJs: Complicaciones

- SAM

Laboratory criteria

1. Decreased platelet count ($\leq 262 \times 10^9/L$)
2. Elevated levels of aspartate aminotransferase ($> 59 U/L$)
3. Decreased white blood cell count ($\leq 4.0 \times 10^9/L$)
4. Hypofibrinogenemia ($\leq 2.5 g/L$)

Clinical criteria

1. Central nervous system dysfunction (irritability, disorientation, lethargy, headache, seizures, coma)
2. Hemorrhages (purpura, easy bruising, mucosal bleeding)
3. Hepatomegaly (≥ 3 cm below the costal arch)

Histopathological criterion

Evidence of macrophage hemophagocytosis in the bone marrow aspirate

Diagnostic rule

The diagnosis of MAS requires the presence of any 2 or more laboratory criteria or of any 2 or 3 or more clinical and/or laboratory criteria. A bone marrow aspirate for the demonstration of haemophagocytosis may be required only in doubtful cases.

Recommendations

The aforementioned criteria are of value only in patients with active S-JIA. The thresholds of laboratory criteria are provided by way of example only.

- Amiloidosis

- R. crecimiento

- Osteoporosis

PRELIMINARY DIAGNOSTIC GUIDELINES FOR MACROPHAGE
ACTIVATION SYNDROME COMPLICATING SYSTEMIC JUVENILE
IDIOPATHIC ARTHRITIS

ANGELO RAVELLI, MD, SILVIA MAGNI-MANZONI, MD, ANGELA PISTORIO, MD, PhD, CRISTINA BESANA, MD,
TIZIANA FOTI, MD, NICOLINO RUPERTO, MD, MPH, STEFANIA VIOLA, MD, AND ALBERTO MARTINI, MD

AIJs: Complicaciones

- SAM

- Amiloidosis →

- R. crecimiento

- Osteoporosis

Es de tipo secundario (AA)

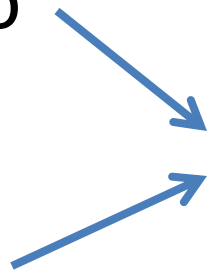
Primordialmente se afecta el riñón

Consecuencia de la actividad
inflamatoria

El control de la enfermedad de base
es clave para la prevención

AIJs: Complicaciones

- SAM
- Amiloidosis
- R. crecimiento
- Osteoporosis



Actividad
inflamatoria y
tratamiento con
corticoides

AIJs: Atención primaria

- Vacunas →
- Crecimiento
- Screening uveitis
- Aspectos psicosociales

- Si iniciamos biológico, vacunas atenuadas 12 meses después de última dosis.
- HPV si se puede ofrecer, aunque es menos inmunógena

AIJs: Atención primaria

- Vacunas
- Crecimiento →
- Screening uveitis
- Aspectos psicosociales

Inf. crónica: ↓ ganancia peso y crecimiento
Corticoides orales: ↑ peso y ↓ V
crecimiento

Incidencia retraso crecimiento: 9.3%
Incidencia obesidad: 34.4%
(ambas en disminución por biológicos)

Hay que realizar controles periódicos de la
velocidad de crecimiento y del peso

AIJs: Atención primaria

- Vacunas
- Crecimiento
- Screening uveitis →
- Aspectos psicosociales

Aparece en menos de 2% pacientes

Control oftalmológico anual

AIJs: Atención primaria

Forma clínica	ANA	Edad al diagnóstico (años)	Duración de la enfermedad (años)	Riesgo	Frecuencia controles oftalmológicos
Oligoartritis o poliartritis	+	≤ 6	≤ 4	Alto	3 meses
	+	≤ 6	> 4	Moderado	6 meses
	+	≤ 6	> 7	Bajo	12 meses
	+	> 6	≤ 4	Moderado	6 meses
	+	> 6	> 4	Bajo	12 meses
	-	≤ 6	≤ 4	Moderado	6 meses
	-	≤ 6	> 4	Bajo	12 meses
	-	> 6	No aplicable	Bajo	12 meses
Sistémica	No aplicable	No aplicable	No aplicable	Bajo	12 meses

- Screening uveitis →
- Aspectos psicosociales

Aparece en menos de 2% pacientes

Control oftalmológico anual

Caso clínico

16 Julio:
MP 30mg/Kg 3días

31 Julio:
Tocilizumab

	13 Julio		19 Julio		25 Julio		10 Octubre	
Leucocitos/L	12.210		12.150		28.710		19.000	
	N: 50	L: 41	N: 61	L: 21	N: 23	L: 62	N: 34	L: 56
PCR mg/dl	10,5		13		6,9		0.86	
Procalcitonina mg/L	19,1		19,4		4,34		-	
Hb mg/dl	7,9		7,2		7,6		10.3	
VCM Ft	73		71		70		70	
Ferritina mg/L	6335		8875		3261		239	
Trigliceridos mg/dl	267		395		282		88	
Fibrinogeno Klaus mg/dl			416					

Caso clínico



31 Julio:
ocilizumab



	Julio	10 Octubre	
Leucocitos/L	7.710	19.000	
	L: 62	N: 34	L: 56
PCR mg/dl	5,9	0.86	
Procalcitonina mg/dl	0,34	-	
Hb mg/dl	7,6	10.3	
VCM Ft	70	70	
Ferritina mg/L	261	239	
Trigliceridos mg/dl	282	88	
Fibrinogeno Klaus mg/dl			

AIJs: enfermedad inactiva

- Para considerar inactividad de la enfermedad el paciente debe cumplir los siguientes criterios:
 - No evidencia de artritis activa
 - No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatías generalizadas
 - No evidencia de uveitis activa
 - VSG o PCR normales
 - Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mayor puntuación posible
 - Rigidez matutina $\leq$ a 15 minutos

Conclusiones

- La fiebre de origen desconocido incluye un diagnóstico diferencial muy amplio
- Las enfermedades reumatológicas son causa de fiebre y por tanto deben incluirse en el diagnóstico diferencial
- La AIJ es la enfermedad reumatológica más frecuente en el niño
- Poseen complicaciones importantes (SAM)
- Los fármacos biológicos han supuesto un cambio importante en el tratamiento de la AIJ

Bibliografía

- Lee J, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Pediatric Clinics of North America. 2018;65:691-709.
- Remesal Camba A, Merino Munoz R. Síndrome de activación del macrófago. Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico. 2014;1:49-56
- de Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico. 2014;1:1-8
- Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatology and Therapy. 2016;3:187-207.
- Baris H, Anderson E, Sozeri B, Dedeoglu F. Impact of biologics on disease course in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Clinical Rheumatology. 2018;.
- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. The Journal of Pediatrics. 2005;146:598-604.
- Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Clinical manifestations and diagnosis. Uptodate [En línea] [12-07-2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=sTILL%20DISEASE%20CHILDREN&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Treatment. Uptodate [En línea] [27-07-2018]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-juvenile-idiopathic-arthritis-treatment?search=sTILL%20DISEASE%20CHILDREN&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- Palazzi D. Fever of unknown origin in children: Etiology. Uptodate [En línea] [07-06-18]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/fever-of-unknown-origin-in-children-etiology>