

# Fiebre periódica

I. Mongil Ruiz y V. Canduela Martínez

Hospital de Laredo. Cantabria. España.

Se puede definir la fiebre periódica como la aparición de episodios recurrentes de fiebre cuya duración oscila entre unos pocos días y varias semanas, separados por períodos variables en los que el paciente se mantiene asintomático y que se van repitiendo a lo largo de meses. Estos cuadros son poco frecuentes en la práctica diaria, pero en ocasiones plantean importantes problemas de diagnóstico diferencial con infecciones recurrentes, cáncer y enfermedades del tejido conjuntivo. El propósito de esta revisión es agrupar los diferentes cuadros clínicos, descritos de forma dispersa en la bibliografía, para obtener una visión global, y al mismo tiempo pormenorizada.

Se han dividido estos procesos en dos categorías: hereditarios (fiebre mediterránea familiar, síndrome hiperinmunoglobulemia D [hiper-IgD], síndrome de fiebre periódica asociado al factor de necrosis tumoral, síndrome de Muckle-Wells y urticaria familiar por frío) y no hereditarios (síndrome de fiebre periódica, faringitis, estomatitis aftosa y adenitis [síndrome PFAPA], neutropenia cíclica, síndrome neurológico, cutáneo y articular crónico de la infancia [síndrome CINCA], enfermedad de Castleman, sarcoidosis infantil precoz y síndrome de Blau). Aunque el diagnóstico es fundamentalmente clínico, en los últimos años se han realizado numerosos avances en el conocimiento de las bases moleculares y genéticas de los procesos hereditarios, que representan una ayuda importante para establecer el diagnóstico y mejorar el tratamiento.

## Palabras clave:

*Fiebre periódica. Fiebre mediterránea familiar. Síndrome hiper-IgD. Receptor de factor de necrosis tumoral (TNF). Síndrome de Muckle-Wells. Síndrome PFAPA. Síndrome CINCA. Neutropenia cíclica. Síndrome de Blau. Enfermedad de Castleman.*

## PERIODIC FEVER

**Periodic fever can be defined as recurrent episodes of fever lasting from a few days to several weeks separated by symptom-free intervals of variable duration, recurring throughout several months. Although these clinical pictures are unusual in clinical practice, in some instances the differential diagnosis with recurrent infections, malignancies and connective tissue diseases is difficult. The**

**aim of this review is to group together these different clinical pictures, which are dispersed in the literature, to obtain an overall and detailed perspective.**

We classified these processes in two categories: hereditary (familial Mediterranean fever, hyper-IgD syndrome, tumor necrosis factor-receptor-associated periodic syndrome, Muckle-Wells syndrome and familial cold urticaria) and non-hereditary (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome [PFAPA syndrome], cyclic neutropenia, chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome [CINCA syndrome], Castleman's disease, early onset sarcoidosis and Blau syndrome). Although diagnosis is essentially clinical, in recent years many advances have been made in the knowledge of the molecular and genetic bases of hereditary diseases, which may be of considerable help in establishing the diagnosis and improving treatment.

## Key words:

*Periodic fever. Familial Mediterranean fever. Hyper-IgD syndrome. TNF receptor. Muckle-Wells syndrome. PFAPA syndrome. CINCA syndrome. Cyclic neutropenia. Blau syndrome. Castleman's disease.*

## INTRODUCCIÓN

La fiebre periódica se define como la aparición de episodios recurrentes de fiebre cuya duración oscila entre unos pocos días y varias semanas, separados por períodos variables en los que el paciente está asintomático. Entre las posibles causas de este tipo de fiebre se encuentran las infecciones, el cáncer y las enfermedades del tejido conjuntivo, así como un conjunto de trastornos cuya característica fundamental es la recurrencia de la fiebre a lo largo de los años. Estos últimos son los que se revisan en el presente trabajo.

Esta revisión bibliográfica tiene dos propósitos. El primero de ellos es intentar agrupar los diferentes cuadros clínicos y realizar una descripción conjunta de éstos para obtener una visión global y al mismo tiempo pormenorizada, que permita diagnosticarlos y distinguirlos de otras enfermedades de presentación clínica parecida. Por otra parte, muchos de estos procesos son hereditarios y cree-

**Correspondencia:** Dr. I. Mongil Ruiz.  
Marqués de Comillas, 9, 7º izqda. 39770 Laredo. Cantabria. España.  
Correo electrónico: imongil@hlrd.insalud.es

Recibido en abril de 2002.

Aceptado para su publicación en junio de 2002.

TABLA 1. Características de la fiebre periódica hereditaria

	Fiebre mediterránea familiar	Síndrome de hiper-IgD	Síndrome asociado a receptor TNF	Síndrome de Muckle-Wells
Ascendencia	Judíos, turcos, italianos, etc.	Holandeses y franceses	Irlandeses, escoceses	Norte de Europa
Patrón de herencia	Autosómico recesivo	Autosómico recesivo	Autosómico dominante	Autosómico dominante
Duración de los brotes (días)	< 2	4-6	> 14	< 2
Síntomas asociados a la fiebre	Serositis, Alteración escrotal, Erisipela-like	Adenitis cervical	Conjuntivitis, Mialgia localizada	Sordera neurosensorial
Laboratorio	C5a inhibidor disminuido en las serosas	IgD > 100 U/ml	Receptor sérico de TNF tipo 1 disminuido	No específico
Gen	<i>MEFV</i>	Gen de mevalonato cinasa	Gen de receptor de TNF tipo 1	<i>CIAS1</i>
Tratamiento	Colchicina	No disponible	Etanercept	Corticoides

TNF: factor de necrosis tumoral.

mos que es interesante analizar los avances realizados en los últimos años acerca de las alteraciones moleculares y genéticas que los originan, siempre con la intención de facilitar el diagnóstico y el tratamiento.

Para acometer este estudio, se ha realizado la búsqueda bibliográfica en Medline utilizando como palabra clave "periodic fever", sin establecer, en principio, ningún limitador respecto al lenguaje, años de búsqueda o tipo de artículo. Se ha revisado la base de datos Cochrane y otras bases de medicina basada en la evidencia y no se han encontrado referencias al síndrome de fiebre periódica. Asimismo, y debido a la dispersión con que se publica la información sobre estos cuadros clínicos, ha sido necesario investigar específicamente determinados procesos o algunos aspectos concretos de los mismos: genéticos, clínicos o terapéuticos. Para ello se han utilizado los operadores booleanos (AND,OR,NOT) para relacionar varios de estos aspectos con las diversas enfermedades que a continuación se describen.

Con el fin de simplificar la exposición, se ha clasificado la fiebre periódica en dos categorías: hereditaria (tabla 1) y no hereditaria (tabla 3). No obstante, hay que tener en cuenta que algunos cuadros descritos como no hereditarios y cuya aparición es fundamentalmente esporádica tienen, en ocasiones, un carácter familiar y hereditario.

## FIEBRE PERIÓDICA HEREDITARIA

### Fiebre mediterránea familiar

La fiebre mediterránea familiar es una enfermedad hereditaria transmitida con patrón autosómico recesivo, frecuente en las poblaciones de la cuenca mediterránea: judíos sefardíes, turcos, árabes, griegos, españoles, italianos, etc. Se caracteriza por episodios de fiebre y serositis (peritonitis, pleuritis o artritis) de comienzo súbito. Las manifestaciones tienen una duración breve, de entre 6 h

TABLA 2. Criterios diagnósticos de PFAPA

1. Fiebre periódica de aparición regular que comienza antes de los 5 años de edad
2. Síntomas constitucionales sin signos de infección respiratoria superior con, al menos, uno de lo siguientes signos clínicos:
  - a) Estomatitis aftosa
  - b) Adenopatías cervicales
  - c) Faringitis
3. Exclusión de neutropenia cíclica
4. Intervalo entre los episodios completamente asintomáticos
5. Desarrollo y crecimiento completamente normales

PFAPA: *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*.

y 4 días. La mayoría de los pacientes (90%) sufre su primera crisis antes de los 20 años de edad<sup>1,2</sup>.

El 95% de los enfermos presenta dolor abdominal de uno o 2 días de evolución, a menudo con signos de irritación peritoneal. Algunos casos, sin embargo, se manifiestan por dolor abdominal moderado sin peritonitis franca<sup>1,2</sup>. No es infrecuente la monoartritis con derrame de rodilla, codo o muñeca. En cambio, la artritis crónica y la poliartritis migratoria son raras<sup>2</sup>. El dolor torácico secundario a pleuritis se observa en el 30% de los pacientes<sup>1</sup>, mientras que la pericarditis afecta a menos del 1%<sup>3</sup>. En ocasiones, los varones sufren una inflamación aguda del escroto<sup>4</sup>. Un fenómeno muy característico de la fiebre mediterránea familiar es la aparición de lesiones cutáneas parecidas a la erisipela, que se localizan en los pies o en la zona pretibial y que se identifican en el 7 al 40% de los pacientes<sup>2</sup>. Los episodios de fiebre aislada son raros. La complicación más grave de esta enfermedad es la amiloidosis, cuya prevalencia varía según la etnia afectada. La amiloidosis es especialmente frecuente en los judíos sefardíes<sup>5</sup>.

No hay ningún dato de laboratorio que sea específico de esta enfermedad. Durante los episodios agudos se

TABLA 3. Características más importantes de la fiebre periódica no hereditaria

	Síndrome PFAPA	Neutropenia cíclica	Síndrome CINCA	Sarcoidosis infantil precoz	Artritis idiopática juvenil sistémica
Edad de comienzo	Menores de 5 años	Frecuentemente menores de 5 años	Neonatal	Menores de 4 años	Menores de 5 años Muy raro < 1 año
Duración de fiebre (días)	4	3	Variable	Variable	> 30
Intervalo entre los episodios	3-8 semanas	18-24 días	Variable	Variable	Muy variable
Síntomas asociados	Estomatitis aftosa Adenitis Faringitis	Estomatitis aftosa Faringitis Infecciones bacterianas graves Neutropenia	Exantema Meningitis crónica Poliartritis Adenitis	Exantema Uveitis Poliartritis	Exantema evanescente Adenopatías Hepatoesplenomegalia
Secuelas	No	Gingivitis crónica Pérdida de dientes Perforación visceral abdominal	Retraso mental Retraso crecimiento Artropatía grave Complicaciones infecciosas	Ceguera Insuficiencia renal Retraso del crecimiento	Afectación articular

PFAPA: *periodic, fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis*; CINCA: *chronic, infantile, neurologic, cutaneous, articular*.

produce un aumento de la proteína C reactiva (PCR), de fibrinógeno y de amiloide A. La presencia de proteinuria debe dirigir nuestra atención hacia una posible amiloidosis, aunque ésta es excepcional en la edad pediátrica. Estos pacientes tienen un déficit de una proteasa específica que se encuentra en los líquidos de las membranas serosas y cuya función es inactivar a la interleucina 8 (IL-8) y al factor quimiotáctico del complemento C5a<sup>6</sup>. Actualmente, esta proteasa sólo se determina en los laboratorios de investigación.

El gen de la fiebre mediterránea familiar (*MEFV*) se localiza en el brazo corto del cromosoma 16<sup>7</sup>. Fue aislado y clonado en 1997<sup>8,9</sup>. Codifica una proteína de 781 aminoácidos, la denominada pirina o marenostrina. Este gen se expresa en las células mielocíticas, fundamentalmente durante la diferenciación medular. Algunos mediadores de la inflamación, como el interferón  $\gamma$  y el factor de necrosis tumoral (TNF), actúan también como estímulos potentes para la expresión del gen. Se desconoce cuál es la función precisa de la marenostrina, pero es posible que regule la respuesta inflamatoria de los neutrófilos<sup>10</sup>. El gen *MEFV* consta de 10 exones. Se han descrito, como mínimo, 28 mutaciones de este gen, la mayoría de las cuales se sitúa en el mismo exón (el exón 10). Son mutaciones sin sentido que originan la sustitución de un aminoácido por otro en la proteína resultante. Las dos mutaciones más frecuentes son la M694V (la metionina es remplazada por valina en el codón 694), presente en el 20-67% de los casos, y la V726A, que se detecta en el 7-35% de los pacientes. Los límites son tan amplios porque la incidencia depende de la población que se estudie<sup>11</sup>. Está demostrado que la mutación M694A se asocia a una enfermedad mucho más grave y con mayor riesgo de amiloidosis que la V726A. Asimismo, se sabe que los polimorfismos del gen del amiloide sérico A incremen-

tan la predisposición a la amiloidosis renal, sea cual sea la mutación del gen *MEFV*. La gravedad de la enfermedad depende también de ciertos polimorfismos de un gen de las cadenas alfa de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>12</sup>.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se debe realizar una anamnesis metódica que abarque los antecedentes personales y familiares y las características de los episodios. Es fundamental la exploración durante una crisis, ya que durante los períodos asintomáticos no se detectan signos físicos. En algunos casos, la respuesta a la colchicina también puede contribuir al diagnóstico<sup>13</sup>. Para la confirmación del diagnóstico puede ser útil el estudio molecular de las mutaciones del gen *MEFV*. No obstante, la mayoría de los laboratorios estudian las cinco mutaciones más frecuentes (M694V, V726A, V680I, E148Q y V694I), de forma que algunas mutaciones poco habituales pueden pasar desapercibidas<sup>12</sup>.

El tratamiento con colchicina previene los brotes febriles en el 60% de los pacientes y reduce el número de episodios en otro 20-30%. Además, la colchicina disminuye en gran medida la aparición de amiloidosis, incluso en los pacientes en los que no evita las crisis febriles<sup>2,14</sup>. La colchicina no mejora un brote ya instaurado; en estos casos, el diclofenaco proporciona un alivio eficaz de los síntomas.

### Síndrome de hiper-IgD

Los pacientes que sufren este síndrome presentan crisis de fiebre recurrente que suelen comenzar en el primer año de vida. Los brotes se caracterizan por picos de fiebre y escalofríos que duran entre 4 y 6 días, seguidos de una disminución gradual de la fiebre. Estos episodios se repiten cada 4-6 semanas, aunque el inter-

valo varía en gran medida de unos pacientes a otros e incluso en un mismo paciente, y pueden estar desencadenados por vacunaciones, traumatismos mínimos, cirugía o estrés<sup>15</sup>. Por lo general, la fiebre se acompaña de adenopatías cervicales, dolor abdominal, vómitos y diarrea. En ocasiones aparece hepatoesplenomegalia, cefalea, artralgias o artritis de grandes articulaciones, y una erupción maculopapulosa eritematosa o incluso púrpura petequiral. En una minoría de pacientes se observan úlceras aftosas en la boca o la vagina. Los síntomas desaparecen al resolverse la crisis, pero las manifestaciones dermatológicas y articulares lo hacen más lentamente. Durante los episodios febriles se produce una intensa reacción de fase aguda con leucocitosis y elevación de la PCR<sup>15,16</sup>.

En la gran mayoría de los pacientes se constata una elevación persistente de las concentraciones de IgD (> 100 U/ml) que, combinada con el cuadro clínico característico, permite diagnosticar el síndrome. Hay que tener en cuenta que los pacientes menores de 3 años pueden tener unos valores normales de IgD<sup>17</sup>. Más del 80% de los enfermos tiene, además del aumento de IgD, una elevación de la IgA<sup>18</sup>.

El síndrome de hiper-IgD se transmite con carácter autosómico recesivo. La mayor parte de los casos descritos pertenece a naciones de Europa occidental, de los cuales el 60% corresponden a Francia y Holanda<sup>17</sup>. El gen se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12 y fue clonado e identificado, en 1999, como el gen de la mevalonatoquinasasa<sup>19</sup>, una importante enzima de la vía metabólica del colesterol que sigue a la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa. En los pacientes con síndrome de hiper-IgD, la actividad de la mevalonatoquinasasa es entre el 5 y el 15% de la actividad normal; como consecuencia de ello, las cifras de colesterol son ligeramente bajas y, durante las crisis, la excreción urinaria de ácido mevalónico aumenta de forma moderada<sup>20</sup>. Casi todos los pacientes presentan una mutación sin sentido con características heterocigóticas en el gen de la mevalonatoquinasasa. Más del 80% tiene la mutación V377I; las demás mutaciones son mucho menos frecuentes<sup>20</sup>. La mutación V377I produce una ligera reducción de la estabilidad y de la capacidad catalítica de la enzima mevalonatoquinasasa<sup>21</sup>. En menos del 1% de los casos existe una deficiencia completa de la mevalonatoquinasasa cuyo resultado es la aciduria mevalónica, enfermedad rara que se caracteriza por retraso del crecimiento, retraso cognitivo, miopatía, ataxia, hipotonía y cataratas<sup>22</sup>. Se desconoce el motivo por el que esta deficiencia enzimática desencadena un cuadro inflamatorio de fiebre periódica.

El diagnóstico se establece cuando, en un paciente que presenta las características clínicas anteriormente descritas, se detecta una elevación persistente de la IgD (2 determinaciones de IgD superiores a 100 U/ml, separadas por un intervalo de un mes)<sup>17</sup>. Para confirmarlo es neces-

sario detectar la mutación V377I. Si el resultado es negativo y la sospecha clínica es alta, se puede secuenciar el gen en busca de otras mutaciones. Otra posibilidad es determinar la actividad enzimática de la mevalonatoquinasasa, pero se trata de un procedimiento muy costoso. El análisis del ácido mevalónico en la orina puede ser útil para el diagnóstico, pero su elevación durante los brotes de fiebre es muy discreta y no aparece en todos los casos<sup>17</sup>.

No existe un tratamiento satisfactorio para todos los enfermos de síndrome de hiper-IgD. Hay casos puntuales de respuesta favorable a la administración de corticoides, inmunoglobulina intravenosa, colchicina o ciclosporina, pero estos tratamientos han sido ineficaces en otros pacientes<sup>15</sup>. Según un estudio aleatorizado, transversal y a doble ciego recientemente publicado, la talidomida no disminuye la actividad de esta enfermedad<sup>23</sup>. Actualmente se está realizando un ensayo con sinvastatina.

Los enfermos con síndrome de hiper-IgD sufren episodios de fiebre durante toda su vida. Estos brotes son mucho más frecuentes durante la infancia y la adolescencia, y posteriormente pueden desaparecer durante meses o incluso años. No se han descrito casos de amiloidosis. Salvo alguna rara excepción, la artritis que acompaña a algunas crisis no provoca la destrucción articular<sup>17</sup>.

### Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral

Descrito en una familia numerosa irlandesa en 1982, fue denominado inicialmente fiebre hiberniana familiar<sup>24</sup>. Después se ha identificado en muchos grupos étnicos<sup>25</sup>. Se transmite con carácter autosómico dominante. Los pacientes con este síndrome sufren episodios de fiebre que duran como mínimo uno o 2 días, pero es muy frecuente que las crisis sean prolongadas (más de una semana) y en ocasiones pueden alcanzar hasta varias semanas. En más del 80% de los casos, la fiebre se asocia a dolor y sensación de tirantez en grupos musculares, con características migratorias. Es frecuente el dolor abdominal, a veces de tipo cólico, y puede acompañarse de náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento. La conjuntivitis dolorosa, con o sin edema periorbitario, también es bastante habitual<sup>26</sup>. Durante los brotes es frecuente la aparición de un exantema en el tronco y las extremidades; más del 60% tiene máculas eritematosas o placas de edema debidas a la infiltración perivascular e intersticial de células mononucleares<sup>27</sup>. A menudo se observan artralgias de grandes articulaciones, pero la artritis es muy rara. Otros síntomas son el dolor testicular y la cefalea<sup>26</sup>.

Los datos clínicos que más pueden ayudar a diferenciar el síndrome periódico asociado al TNF de otros síndromes de fiebre periódica son el carácter prolongado de los episodios de fiebre, la conjuntivitis y las mialgias localizadas. Es posible, sin embargo, que las manifestaciones clínicas de este síndrome en un paciente determinado sean muy imprecisas o vagas: algunas personas presentan úni-

camente dolor muscular periódico o conjuntivitis recurrente, y otros sólo manifiestan fiebre de repetición<sup>25,26</sup>.

Durante los episodios se detecta neutrofilia y un aumento de PCR. Hay un incremento policlonal de inmunoglobulinas, en especial de la IgA. La IgD también puede estar elevada, pero su valor es casi siempre inferior a 100 U/ml<sup>26</sup>. El dato de laboratorio más característico es la disminución de los niveles del receptor soluble de tipo 1 del TNF (< 1 ng/ml)<sup>28</sup>.

Se han identificado varias mutaciones sin sentido en el gen del receptor de tipo 1 del TNF- $\alpha$ , situado en el brazo corto del cromosoma 12 (12p13)<sup>29</sup>. Es un receptor de membrana de 55 kDa con cuatro dominios extracelulares ricos en cisteína y un motivo intracelular involucrado en la transducción de señales mediante la interacción proteína-proteína. Este receptor se expresa en un gran número de células y permite interiorizar las señales del TNF- $\alpha$ , una molécula pleiotrópica que provoca la secreción de citocinas, la activación de los leucocitos, fiebre y caquexia. Al ser activado, el receptor activa a su vez a una proteasa que produce su escisión y la liberación de su parte extracelular hacia la circulación, donde actúa como un inhibidor del TNF- $\alpha$ <sup>28</sup>. Se han detectado, al menos, 16 mutaciones en el receptor tipo 1 de TNF; todas ellas afectan los dos primeros subdominios de la proteína, ricos en cisteína, que dependen de los exones 2, 3 y 4 de la secuencia genómica. Por ello, se cree que las anomalías estructurales del receptor ocasionarían una alteración de la escisión y liberación del mismo hacia la circulación y, de este modo, una incapacidad para inhibir el TNF- $\alpha$ . El resultado sería una reacción inflamatoria persistente. Sin embargo, esta hipótesis no es coherente con el hecho de que hay al menos 2 mutaciones que no desencadenan una alteración estructural que afecte a la escisión y liberación del receptor<sup>30,31</sup>.

Por lo que respecta al diagnóstico, la mayoría de los pacientes presentan cifras séricas del receptor de tipo 1 del TNF inferiores a 1 ng/ml. Este valor, sin embargo, puede ser normal durante un brote. Por este motivo, la clave del diagnóstico reside en el análisis genético molecular. La secuenciación del ADN del gen detectará las mutaciones conocidas e incluso las nuevas. El síndrome periódico asociado al receptor del TNF tiene una penetrancia incompleta, de modo que no todos los pacientes que presentan mutaciones tienen síntomas<sup>31</sup>.

Los enfermos con síndrome periódico asociado al receptor del TNF responden al tratamiento con corticoides orales en dosis elevadas. Hay una gran mejoría inicial que va disminuyendo con el tiempo, siendo necesario incrementar la dosis<sup>26</sup>. La colchicina es inefectiva<sup>29</sup>. Dadas las características fisiológicas de esta enfermedad, la inhibición de la actividad del TNF- $\alpha$  parece un tratamiento lógico y coherente. El etanercept es una proteína dimerica de fusión, obtenida por ingeniería genética, que consiste en 2 copias del dominio extracelular del receptor de ti-

po 2 del TNF unidas al fragmento Fc de IgG<sub>1</sub> humana, lo que le confiere una semivida muy larga. Este fármaco se une de forma muy eficaz tanto al TNF- $\alpha$  soluble como al unido a las células, atenuando sus efectos biológicos. En un estudio, el tratamiento con 25 mg de etanercept, administrado 2 veces por semana, consiguió una mejoría notable en 6 de 8 pacientes<sup>32</sup>. Con una pauta parecida se ha conseguido la remisión de un síndrome nefrótico en un paciente con amiloidosis<sup>33</sup>.

El pronóstico depende fundamentalmente de la existencia o no de amiloidosis, presente en el 25% de las familias afectadas<sup>25</sup>. Los depósitos de amiloide provocan una afectación renal e incluso insuficiencia hepática. Cuando se detecta la amiloidosis en un paciente, todos los miembros afectados de la familia tienen un alto riesgo de amiloidosis, por lo que es recomendable hacer una detección selectiva de la proteinuria mediante una tira reactiva<sup>32</sup>.

### Síndrome de Muckle-Wells y urticaria familiar por frío

El síndrome de Muckle-Wells, descrito en 1962 por estos autores, se transmite con carácter autosómico dominante<sup>34</sup>. Se ha descrito en varias familias, la mayoría de ellas del norte de Europa<sup>35</sup>. Las manifestaciones comienzan en los primeros años de la vida, por lo general durante el primer año. Se caracterizan por brotes de fiebre más urticaria, artritis, dolor abdominal y conjuntivitis. Estos episodios duran 24-48 h<sup>36</sup>. Durante las crisis se constata el aumento de los reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación elevada, leucocitosis e hiper-gammaglobulinemia<sup>37</sup>. En el transcurso de la enfermedad se produce una sordera neurosensorial cuya edad de aparición varía de una familia a otra<sup>38</sup>. Algunos pacientes pueden sufrir una amiloidosis, fundamentalmente renal, que ocasiona un síndrome nefrótico e insuficiencia renal terminal<sup>39</sup>.

La urticaria familiar por frío o síndrome autoinflamatorio familiar por frío es similar al síndrome de Muckle-Wells, diferenciándose únicamente en que es desencadenada por exposición al frío y que no se observa sordera neurosensorial. Las crisis comienzan 2-4 h después de la exposición al frío y se caracterizan por fiebre, urticaria, artralgiyas y conjuntivitis, con una duración media de 12 h. En la serie de Hoffman et al<sup>40</sup> se detectó amiloidosis en uno de 45 pacientes<sup>40</sup>.

El gen responsable de ambos cuadros se localiza en el cromosoma 1 (1q44)<sup>41,42</sup>. En noviembre de 2001, Hoffman identificó y secuenció el gen, llamado *CIAS1*<sup>43</sup>. Encontró cuatro mutaciones distintas, tres de ellas en familias con urticaria familiar por frío y la cuarta en una familia con síndrome de Muckle-Wells. Este gen se expresa en los leucocitos y codifica una proteína con un dominio pirina y una región con motivos de repetición ricos en leucina, lo que sugiere que desempeña un papel im-

portante en la regulación de la inflamación y de la apoptosis.

No se ha encontrado un tratamiento efectivo para estos síndromes, aunque en algún caso se ha obtenido una buena respuesta a dosis bajas de corticoides. Asimismo, se ha informado de una familia en la que el tratamiento con colchicina ha conseguido disminuir la intensidad y la frecuencia de los brotes. Se desconoce si el tratamiento con colchicina podría prevenir la amiloidosis<sup>44</sup>.

## FIEBRE PERIÓDICA NO HEREDITARIA

### Síndrome PFAPA

Fue descrito en 1987 por Marshall et al<sup>45</sup>. Posteriormente se han publicado series más amplias que superan los 90 pacientes<sup>46,47</sup>. En España, se han descrito algunos casos<sup>48</sup>. El acrónimo PFAPA (del inglés *periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis y cervical adenitis*) se acuñó en el año 1989<sup>49</sup>. Se desconoce la etiopatogenia de este cuadro. No se ha conseguido aislar ningún agente infeccioso. Se ha propuesto una posible alteración de la regulación inmunitaria, pero no se ha podido demostrar nada en este sentido<sup>50</sup>. El hecho de que un gran número de pacientes responda a una dosis única de corticoides indica que los síntomas pueden ser causados por citocinas proinflamatorias, más que por infecciones. Los estudios preliminares sobre las citocinas en los pacientes con PFAPA indican que varias citocinas aumentan durante los episodios febriles, fundamentalmente el interferón  $\gamma$ , el TNF y la IL-6<sup>46</sup>.

El PFAPA se caracteriza por episodios frecuentes de fiebre que comienzan antes de los 5 años de edad (media, 2,8 años). La fiebre aparece abruptamente y se mantiene elevada (38,9-41,1 °C) durante 3-6 días, hasta desaparecer de forma brusca en la mitad de los pacientes, o descender de manera progresiva en 1 o 2 días en la mitad restante. El 78% de los enfermos manifiesta síntomas prodrómicos en las 24 h previas, como malestar, irritabilidad o cefalea<sup>46</sup>. La estomatitis aftosa aparece en el 67% de los pacientes, la faringitis en el 65% y las adenopatías cervicales en el 77%. Es decir, en un determinado brote no se manifiestan todos los signos, pero al menos uno de los tres aparece en todos los casos<sup>46,47</sup>. Son frecuentes otros signos o síntomas acompañantes, como escalofríos (80%), cefalea (65%), náuseas (52%), dolor abdominal (45%), diarrea (30%), tos (20%) y exantema (15%)<sup>46,47</sup>. Los episodios duran entre 3 y 6 días (media, 2,8 días) y se repiten con regularidad cada 3 a 6 semanas (media, 28,2 días), lo origina un promedio de 11,5 brotes por año<sup>46</sup>.

Thomas et al<sup>46</sup> realizaron un estudio de seguimiento de 83 niños con PFAPA y observaron que los episodios persisten durante varios años con las mismas características clínicas e igual periodicidad. Entre las crisis, los pacientes permanecen sanos y sufren los mismos procesos in-

fecciosos que los niños de su edad. El desarrollo psicomotor y ponderoestatural es normal. En 34 de los 83 pacientes, los episodios febriles desaparecieron después de un promedio de 4,5 años. Es importante señalar que, antes de desaparecer, los brotes se van haciendo cada vez más infrecuentes. Después de 17 años, dos de los pacientes continúan sufriendo crisis, aunque mucho menos frecuentes, y sus manifestaciones clínicas, sobre todo la fiebre, son leves. Ninguno ha presentado posteriormente infecciones crónicas, enfermedades autoinmunitarias o cáncer.

Los datos de laboratorio son todos normales, salvo un aumento moderado de la velocidad de sedimentación y leucocitosis. Algunos pacientes presentan una IgD elevada, pero con cifras muy inferiores a las que se observan en el síndrome de hiper-IgD<sup>47</sup>.

El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios publicados por Marsall y Edwards en el año 1989. Estos criterios sufrieron una modificación parcial en el año 1999 (v. tabla 2), para incluir la necesidad de descartar una neutropenia cíclica y excluir la elevación de la velocidad de sedimentación y la leucocitosis; estos dos últimos signos son habituales en los niños que tienen fiebre y, por lo tanto, carecen de especificidad para el diagnóstico<sup>46</sup>.

En una gran parte de los pacientes se consigue abortar el brote con corticoides. La fiebre desaparece de forma espectacular, pero los demás síntomas lo hacen más gradualmente. Para resolver la sintomatología suelen ser suficientes dos dosis de prednisona o prednisolona (1 mg/kg cada 12 h), si bien en casos raros es necesario añadir más dosis. La administración de corticoides no consigue disminuir el número de brotes<sup>46,50</sup>. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y el paracetamol son poco efectivos. En 1992 se propuso utilizar la cimetidina como tratamiento profiláctico. La eficacia de este tratamiento, según un estudio posterior, es del 29%<sup>51</sup>. En algunos casos reaparecen los brotes una vez retirada la cimetidina.

Especialmente interesante es el hecho de comprobar que, en algunos pacientes, el síndrome PFAPA desaparece tras una amigdalectomía con o sin adenoidectomía asociada. Thomas et al<sup>46</sup>, en su serie de 11 pacientes sometidos a una amigdalectomía, observaron una remisión completa en 7 pacientes y una disminución en el número de episodios de fiebre en 2 pacientes<sup>46</sup>. Abranson et al<sup>52</sup> informan de 4 pacientes que sufrían fiebre, faringitis y adenitis recurrentes que mejoraban poco con antibióticos; el cuadro desaparecía una vez realizada la amigdalectomía. Sin embargo, con estos datos escasos parece prematuro recomendar la amigdalectomía como tratamiento de este síndrome, salvo que haya otras indicaciones para realizarla o bien hasta que se consiga comprender mejor su mecanismo de acción<sup>46</sup>.

El pronóstico es bueno, pues en la mayoría de los casos el cuadro desaparece en un período de 4-8 años y sin secuelas<sup>53</sup>.

## Síndrome CINCA

Es un proceso inflamatorio sistémico que en Europa se conoce por el acrónimo CINCA (crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular). En la literatura norteamericana se le conoce como NOMID (*neonatal onset, multisystem inflammatory disease*). Fue definido como entidad aislada en 1981 por Prieur y Griselli, y algunos han propuesto denominarlo síndrome de Prieur-Griselli<sup>54</sup>. La sintomatología comienza en el período neonatal y rara vez algunos meses más tarde. Estas manifestaciones son fundamentalmente cutáneas, neurológicas y articulares<sup>54,55</sup>. Los primeros en aparecer son los signos cutáneos en forma de exantema urticariforme generalizado. Este exantema es más o menos permanente, con exacerbaciones que coinciden con los brotes de fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia y artritis. Aunque no es pruriginoso, puede haber prurito durante las crisis. La luz solar también agrava el exantema<sup>55</sup>. Las alteraciones histológicas de la piel son inespecíficas, si bien se ha propuesto a la hidradenitis neutrofílica como una característica de este proceso<sup>56</sup>. Posteriormente se origina una poliartritis recurrente de grandes articulaciones y de distribución simétrica que afecta sobre todo a las rodillas y, con menor frecuencia, a los codos, muñecas, manos y pies. Las caderas, los hombros y la columna cervical son localizaciones raras. La edad de comienzo de la artropatía influye de manera considerable en el pronóstico. Cerca del 50% de los pacientes presenta artritis ya en el primer año de la vida; el pronóstico articular en estos niños es malo, con una evolución rápida y una discapacidad funcional considerable. En el 50% restante, la afectación articular comienza después de los 2 años de edad y es menos importante<sup>55,57</sup>.

Las deformidades articulares se caracterizan por un sobrecrecimiento óseo que deforma las epífisis y el cartílago de crecimiento. Las placas epifisarias del fémur, la tibia y el radio son irregulares y se fusionan precozmente, produciendo un acortamiento de los miembros. En ocasiones se puede observar un cierto grado de periostitis. La superficie articular está respetada y no se observan erosiones o pinzamiento del espacio articular. Existe una hipertrofia de las rótulas, que desde el punto de vista radiológico presentan osteopenia y una conformación irregular. Todo ello otorga el aspecto radiológico característico de este proceso<sup>55,58</sup>. El estudio histológico del cartílago muestra una necrosis focal y una proliferación desorganizada de los condrocitos, sin cambios inflamatorios<sup>58</sup>.

Prácticamente todos los pacientes sufren un deterioro neurológico progresivo. Se piensa que es el resultado de una meningitis crónica que aparece en el 90% de los casos, con pleocitosis e hiperproteínorraquia en el líquido cefalorraquídeo. Son frecuentes la cefalea, los vómitos, la macrocefalia, la fontanela persistentemente abierta, la hidrocefalia comunicante, las convulsiones, la espastici-

dad y el retraso psicomotor. La tomografía cerebral de la mayoría de los pacientes muestra una atrofia cerebral y ventriculomegalia<sup>55</sup>. El 75% de los enfermos presenta hipoacusia neurosensorial, y sordera el 22%<sup>55</sup>. La inflamación ocular con uveítis anterior y posterior se observa en el 86% de los pacientes. En casi la mitad de los casos se constata la presencia de papiledema, papilitis y atrofia del nervio óptico, que desembocan en ceguera<sup>59</sup>.

También es frecuente la afonía. Otras anomalías morfológicas que pueden aparecer son la frente prominente, raíz nasal "en silla de montar", los dedos "en palillo de tambor", y las manos y los pies gruesos y cortos con las palmas y plantas arrugadas. Todo ello confiere a los pacientes un cierto parecido entre ellos<sup>55</sup>.

El síndrome CINCA tiene un mal pronóstico, y en más de la mitad de los casos provoca una importante discapacidad musculoesquelética. Todos los niños sufren un retraso del crecimiento, en muchas ocasiones acompañado de retraso psicomotor. El 20% de los pacientes mueren jóvenes a causa de las complicaciones infecciosas o neurológicas<sup>60</sup>.

Se desconoce la causa de este síndrome. Aunque se han propuesto las infecciones perinatales y las alteraciones autoinmunitarias, no se han encontrado datos coherentes con estas teorías. La mayor parte de los casos son de presentación esporádica, si bien se han descrito unos pocos casos familiares. Hasta el momento no se ha descubierto ningún defecto genético<sup>57,58</sup>.

El diagnóstico es clínico y se establece teniendo en cuenta las características clínicas descritas. Los datos de laboratorio son inespecíficos y coinciden con los propios de un proceso inflamatorio crónico: aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de PCR e hipergammaglobulinemia<sup>55,61</sup>. Al principio de la enfermedad hay que establecer el diagnóstico diferencial con las infecciones perinatales mediante las pruebas complementarias pertinentes. Más adelante, el síndrome puede tener cierta similitud con la artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico porque, al igual que ésta, consta de episodios de fiebre, exantema evanescente, adenopatías, hepatoesplenomegalia y artritis. Sin embargo, la meningitis y la aparición posterior de las alteraciones neurológicas y articulares características del síndrome CINCA insinúan el diagnóstico<sup>58</sup>.

La administración de AINE y corticoides pretende aliviar los síntomas. No se ha encontrado un tratamiento que sea capaz de frenar la progresión de la enfermedad<sup>60</sup>. En general, el efecto de los fármacos inmunosupresores o modificadores de enfermedades, como el metotrexato<sup>62</sup>, las sales de oro o la penicilamina es nulo, si bien se ha informado de casos aislados en los que han conseguido una buena respuesta<sup>63</sup>.

Un aspecto que debe recordarse es la precaución que hay que mantener con los inmunosupresores, porque en el síndrome CINCA podrían actuar como carcinógenos

según las descripciones de De Cunto<sup>58</sup> (condrosarcoma en un niño de 8 años) y de Prieur y Griscelli (leucemia mielomonocítica, 2 años después del tratamiento con clorambucilo).

### Neutropenia cíclica

Es una alteración que se caracteriza por episodios de neutropenia intensa que se repiten regularmente con una periodicidad de unas 3 semanas. Esta periodicidad permanece constante en cada paciente. El descenso del número de neutrófilos alcanza un nadir entre 0 y 500/ml que dura 3-7 días. En algunos casos también se producen variaciones en las cifras de reticulocitos, plaquetas y monocitos, pero mucho menos notables<sup>64</sup>. La neutropenia cíclica es de aparición esporádica en dos tercios de los casos; en el tercio restante se hereda con carácter autosómico dominante. Habitualmente comienza en la lactancia o en los primeros años de vida, aunque en ocasiones lo hace en la edad adulta<sup>65</sup>. Los episodios se caracterizan por fiebre, malestar, estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías cervicales, coincidiendo con los períodos de neutropenia. Aunque este proceso se considera benigno en relación con otros estados neutropénicos, algunos pacientes adquieren infecciones importantes como neumonía, bacteriemia, peritonitis o necrosis intestinal con septicemia<sup>66</sup>.

En el estudio de medula ósea se observa un cese de la maduración cuya intensidad depende de la fase del ciclo en que se encuentre el paciente el día que se obtiene la muestra de medula ósea. De este modo, si el estudio se realiza cuando el enfermo está en fase neutropénica, la medula ósea carecerá de neutrófilos; poco tiempo después predominan los precursores precoces de los neutrófilos. Si el examen se realiza cuando el paciente tiene un número normal de neutrófilos en sangre periférica, la medula ósea es prácticamente normal<sup>67</sup>. Aprikyan et al<sup>68</sup> han comprobado que el motivo de que la producción de neutrófilos sea inefectiva es una aceleración de la apoptosis en los precursores precoces de la medula ósea (CD34+; CD33+/CD34- y CD15+). Esto ocasiona una disminución de la supervivencia de los precursores precoces y, por lo tanto, de la producción de neutrófilos. En cambio, su capacidad de proliferación permanece intacta. También han comprobado que el factor estimulante de colonias-ganulocitos (G-CSF) podría actuar como un factor antiapoptótico y mejorar así, aunque no totalmente, la supervivencia de los elementos progenitores de medula ósea.

Recientemente se han identificado varias mutaciones en el gen *ELA2* del cromosoma 19p13.3, presentes tanto en los pacientes con neutropenia cíclica esporádica como en los casos familiares<sup>69</sup>. Este gen codifica la enzima elastasa de los neutrófilos o elastasa leucocitaria, que es una serinproteasa presente en los gránulos de los leucocitos. Todavía está por dilucidar cómo puede el fallo de

esta enzima alterar la apoptosis y de este modo causar una producción inefectiva de neutrófilos<sup>70</sup>.

El diagnóstico, una vez que las manifestaciones clínicas permiten sospechar el cuadro, se establece mediante mediciones sucesivas, durante varias semanas, de los neutrófilos en sangre periférica.

El tratamiento se basa en el cuidado de la boca y de los dientes. Se debe investigar la presencia de infecciones graves y tratarlas adecuadamente con antibióticos. Los corticoides mejoran los síntomas en algunos pacientes, pero no modifican la evolución de la enfermedad<sup>65,66</sup>.

En los últimos años se han realizado estudios en pacientes con neutropenia cíclica tratados con G-CSF y se ha comprobado que, aunque no hace desaparecer totalmente los ciclos, sí disminuye su duración y la intensidad del nadir de la neutropenia, de forma que el riesgo de infección disminuye significativamente<sup>71</sup>.

El pronóstico de este proceso es bueno siempre que se realice un seguimiento y un tratamiento adecuados. El crecimiento y el desarrollo son normales<sup>65</sup>.

### Sarcoidosis infantil precoz y síndrome de Blau

La sarcoidosis se puede presentar en la infancia de dos maneras diferentes. En los niños mayores (8-15 años) se manifiesta de forma parecida a la del adulto, con adenopatías hiliares, infiltrados pulmonares, afectación de la piel y los ojos y compromiso visceral variable. La sarcoidosis infantil precoz, que por lo general aparece antes de los 4 años, se caracteriza por la siguiente tríada: exantema, uveítis y poliartritis. Suele acompañarse de fiebre y afectación visceral, generalmente renal o hepática; los trastornos neurológicos son menos frecuentes<sup>72,73</sup>.

El exantema es, en la mayoría de los casos, maculopapuloso o eritematoso; rara vez es ictiosiforme<sup>74</sup>. La afectación ocular puede variar desde iridociclitis o uveítis inespecíficas hasta nódulos de iris (nódulos de Koeppe), nódulos conjuntivales y depósitos corneales<sup>74,75</sup>. La afectación articular comienza en las articulaciones grandes, con una sintomatología inicialmente intermitente; más adelante puede producirse un compromiso poliarticular progresivo parecido a la artritis idiopática juvenil<sup>76</sup>.

Los datos de laboratorio consisten en elevación de las inmunoglobulinas, cifras normales de calcio (aunque en algún caso pueden estar elevadas), aumento de la VSG y una elevación de la enzima convertidora de la angiotensina. Esta última varía según la actividad de la enfermedad y puede ser utilizada para vigilar la evolución de ésta<sup>77</sup>.

El diagnóstico se realiza mediante una biopsia de la piel, la conjuntiva o las vísceras afectas. La reacción de Kvein-Siltzbach también puede ayudar en el diagnóstico.

El tratamiento con corticoides orales (1 mg/kg/día) consigue controlar la actividad de la enfermedad en la mayor parte de los enfermos. En muchas ocasiones es necesario mantener los corticoides durante un tiempo prolongado para evitar las recaídas, con la aparición consi-

guiente de efectos secundarios. El metotrexato en dosis bajas permite disminuir la dosis de los corticoides<sup>72</sup>. El pronóstico es malo, con frecuentes complicaciones graves: insuficiencia renal, ceguera y retraso del crecimiento<sup>78</sup>.

En 1985, Blau describió un cuadro familiar con manifestaciones clínicas parecidas a las de la sarcoidosis infantil precoz: exantema, poliartritis y uveítis<sup>79</sup>. Posteriormente se han descrito más casos familiares, todos ellos de herencia autosómica dominante<sup>80,81</sup>. Los primeros pacientes identificados no presentaban una afectación visceral generalizada, pero posteriormente sí se han descrito trastornos renales y hepáticos<sup>82,83</sup>. Esto hace a ambos cuadros más semejantes si cabe. Hoy no se sabe si estamos ante procesos distintos o ante una misma enfermedad que se manifiesta de forma esporádica o familiar. Miller ha propuesto un nuevo nombre para estas enfermedades, la granulomatosis sistémica juvenil, esporádica o familiar<sup>84</sup>.

Los estudios de ligamiento han ubicado el *locus* de la predisposición al síndrome de Blau en la región pericentromérica del cromosoma 16 (16p12-q21)<sup>85</sup>. En septiembre de 2001, Miceli-Richard y Hugot identificaron 3 mutaciones sin sentido en el gen *CARD15/NOD2* en 4 familias con síndrome de Blau<sup>86</sup>. Este gen, que también está involucrado en la predisposición a padecer la enfermedad de Crohn, activa el factor nuclear NF- $\kappa$ B, que se expresa fundamentalmente en los monocitos y facilita la respuesta de estas células a los polisacáridos bacterianos. Esto hace pensar que existe una relación entre la propensión a estas enfermedades y la respuesta inmunitaria innata a los componentes bacterianos. Los futuros estudios genéticos de los niños con sarcoidosis infantil precoz establecerán la relación exacta entre esta enfermedad y el síndrome de Blau.

### Enfermedad de Castleman

La enfermedad de Castleman, también llamada hiperplasia linfática gigante o hiperplasia linfática angiofolicular, es una tumoración ganglionar con características histológicas benignas que puede afectar a un grupo anatómico de ganglios (enfermedad de Castleman unicéntrica) o a varios grupos ganglionares (enfermedad de Castleman multicéntrica)<sup>87</sup>. Desde el punto de vista histológico se distinguen 3 tipos: la variedad hialinováscular, la plasmocelular y la mixta. Cualquier tipo histológico, ya sea de localización unicéntrica o multicéntrica, puede en ocasiones producir a un cortejo sintomático inflamatorio caracterizado por fiebre, exantema evanescente, anemia, hepatoesplenomegalia, poliartritis y adelgazamiento. Estos síntomas pueden aparecer incluso antes de que la tumoración se haga clínicamente evidente. En muchos de estos casos se han detectado aumentos de citocinas circulantes debido a liberación en el tejido tumoral de interleucina-6, interleucina-1, interferón  $\gamma$  y TNF<sup>88</sup>.

El tratamiento del tumor (quirúrgico o radioterápico en la forma localizada y quimioterápico en la multicéntrica)

hace desaparecer la sintomatología y descender los niveles de citocinas.

### Artritis

Otros procesos, como la artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico, pueden ocasionar fiebre más o menos prolongada, en ocasiones de forma episódica, asociado a exantema evanescente, adenopatías, hepatoesplenomegalia y serositis que hacen difícil distinguirla de los cuadros que hemos descrito<sup>58</sup>. En raras ocasiones la enfermedad de Behçet o enfermedad de Crohn pueden producir fiebre recurrente.

Finalmente cabe decir que, a pesar de los avances realizados, todavía persisten un número importante de pacientes con fiebre periódica que no se pueden encuadrar dentro de un síndrome específico<sup>89</sup>.

### Agradecimiento

Los autores desean agradecer a la Dra. María José Moreno Echanove la revisión del manuscrito.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial mediterranean fever: a survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 1998;43:227-53.
2. Ben-Chetrit E, Levy M. Familial mediterranean fever. *Lancet* 1998;351:659-64.
3. Kees S, Langevita P, Zemer D, Padeh S, Pras M, Livnet A. Attack of pericarditis as manifestation of familial mediterranean fever (FMF). *QSM* 1997;90:643-7.
4. Estel G, Vinigraf I, Barr J, Zemer D. Acute scrotal pain complicating familial mediterranean fever in children. *Br J Surg* 1994;81:894-6.
5. Grateau G. The relation between familial mediterranean fever and amyloidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:61-4.
6. Ayesh SK, Azar Y, Babior BM, Maztner Y. Inactivation of interleukin 8 by C5a-inactivating protease from serosal fluid. *Blood* 1993;81:1424-7.
7. Pras E, Aksentjevich I, Gruber L, Balow JE, Prosen L, Dean M, et al. Mapping of a gene causing familial mediterranean fever to the short arm of chromosome 16. *N Engl J Med* 1992;326:1509-13.
8. The French FMF consortium. A candidate gene for familial mediterranean fever. *Nat Genet* 1997;17:25-31.
9. The international FMF consortium. Ancient missense mutation in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
10. Centola M, Wood G, Frucht MD, Galon J, Aringer M, Farrel C, et al. The gene for familial mediterranean fever, MEFV, is expressed in early leukocyte development and is regulated in response to inflammatory mediator. *Blood* 2000;95:3223-31.
11. Gershoni-Baruch R, Kepten I, Shinawi M, Brik R. Direct detection of common mutations in familial mediterranean fever gene (MEFV) using naturally occurring and primer mediated restriction fragment analysis. *Hum Mutat* 1999;14:91.
12. Shohat M, Magal N, Shohat T, Chen X, Daan T, Mimouni A, et al. Phenotype-genotype correlation in familial mediterranean fever: Evidence for an association between met 694 val and amyloidosis. *Eur J Hum Genet* 1999;7:287-92.

13. Drenth JP, Van der Meer JW. Periodic fever enter era of molecular diagnosis. And they are throwing some light on inflammatory mechanisms. *BMJ* 2000;320:1091-2.
14. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attack familial mediterranean fever. *N Engl J Med* 1974;291:932-4.
15. Drenth JP, Haagima CJ, Van der Meer J W. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:133-44.
16. Drenth JP, Boon BW, Toonstra J, Van der Meer JW. Cutaneous manifestation and histology finding in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Arch Dermatol* 1994;130:59-65.
17. Drenth JP, Van der Meer JW. Hereditary Periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57.
18. Klasen IS, Goertz J M, Van de Wiel CM, Van der Meer JW, Drenth JP. Hyper-immunoglobulinemia A in the hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:58-61.
19. Drenth JP, Cuisset C, Grateau G, Vasseur C, Van de Velde-Visser SD, De Jong JG, et al. Mutation in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet* 1999;22:178-81.
20. Houten SM, Wanders RJ, Waterhan HR. Biochemical and genetic aspects of mevalonate kinase and its deficiency. *Biochim Biophys Acta* 2000;1529:19-32.
21. Rios SE, Cho YK, Mizioro HM. Characterization of mevalonate kinase V377I, a mutant implicated in defective isoprenoid biosynthesis and HIDS/ periodic fever syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2001;1531:165-8.
22. Houten SM, Romeij GJ, Koster J, Gray RG, Darbyshire P, Smit GP, et al. Identification and characterization of three novel missense mutations in mevalonate kinase cDNA causing mevalonic aciduria, a disorder of isoprene biosynthesis. *Hum Mol Genet* 1999;8:1523-8.
23. Drenth JP, Vonk AG, Simon A, Powel R, Van der Meer JW. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;298:1225-6.
24. Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reewers VG, Robinson BH, Toghil PS. Familial Hibernian fever. *QS Med* 1982;51:469-80.
25. Mc Dermontt MF. Autosomal dominant recurrent fevers: Clinical and genetic aspects. *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66:484-91.
26. Mc Dermontt MF, Smillie DM, Powel RJ. Clinical spectrum of familial hibernian fever: A 14-year follow-up study of the index case and extended family. *Mayo Clinic Proc* 1997;72:806-17.
27. Toro JR, Aksentijevich I, Hull Dean J, Kastner DL. Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: A novel syndrome with cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 2000;136:1487-94.
28. McDermontt MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermontt EM, Ogunkolade BN, Centola M, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 KDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndrome. *Cell* 1999;97:133-44.
29. Mulley J, Saar K, Hewitt G, Ruschendorf F, Phillips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet* 1998;62:884-9.
30. Dode C, Papo T, Fiechi C, Pecheux C, Dion E, Picard F, et al. A novel missense mutation (C30S) in the gene encoding tumor necrosis factor receptor 1 linked to autosomal-dominant recurrent fever with localized myositis in a french family. *Arthritis Rheum* 2000;43:1535-42.
31. Simon A, Dode C, Van der Meer JW, Drenth JP. Familial periodic fever and amyloidosis due to a new mutation in the TNFRSF1A gene. *Am J Med* 2001;110:313-6.
32. Galom J, Aksentijevich I, McDermontt MF, O'Shea JJ, Kastner DL. TNFRSF1A mutation and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000;12:479-86.
33. Drewe E, McDermontt MF, Powel R. Treatment of nephrotic syndrome with etanercept in patient with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000;343:1044-5.
34. Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness and amyloidosis: A new hereditary familial syndrome. *QSM* 1962;31:235-48.
35. Serratrice TJ, Pouget J. Muckle-Wells syndrome or association of joint pain attack, urticarial outbreaks and sensory deafness. *Rev Rhum Mal Osteartic* 1987;54:105-8.
36. Prost A, Barriere H, Legent F, Cottin S, Wallez B. Rhumatisme intermittent révélateur d'un syndrome familial arthritide-éruption urticarienne- surdité: Syndrome de Muckle-Wells sans amylose renal. *Rev Rhum Mal Osteartic* 1976;43:201-8.
37. Watts RA, Wicholls A, Scott DG. The arthropathy of the Muckle-Wells syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:1184-7.
38. Legent F, Prost A, Beauvillain C, Wallez B, Gallois JR. Deafness in the Muckle-Wells syndrome. *Ann Otolaryngol Chir Cervicfac* 1976;93:355-65.
39. Funger K, Flischmann E, Weber M, Mann J. Complications in the course of the Muckle-Wells syndrome [abstract]. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:256-60.
40. Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: Phenotype and genotype in autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:615-20.
41. Cuisset L, Drenth JP, Berthelot JM, Meyrier A, Vaudor G, Watts RA, et al. Genetic linkage of the Muckle-Wells syndrome to chromosome 1q44. *Am J Hum Genet* 1999;65:1054-9.
42. Hoffman HM, Wrigth FA, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Identification of a locus on chromosome 1q44 for familial cold urticaria. *Am J Hum Genet* 2000;66:1693-8.
43. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein caused familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet* 2001;29:301-5.
44. Messier G, Meyrier A, Rainfray M, Cost T, Callard P. Overt or occult renal amyloidosis in the Muckle-Wells syndrome. *Kidney Int* 1988;34:566.
45. Marshall GS, Edward KM, Butter J, Lawton AR. Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis. *J Pediatr* 1987;110:43-6.
46. Thomas KT, Feder HM, Lawton AR, Edward KM. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999;135:15-21.
47. Padeh S, Breznik N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinic characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98-101.
48. Ramos Amador JT, Rodríguez Cerrato V, Bodas Pinedo A, Carnicero Pastor MJ, Jiménez Fenández F, Rubio Gribble B. Fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical: a propósito de 3 casos. *An Esp Pediatr* 2000;52:59-61.
49. Mashall GS, Edward KM. PFAPA syndrome [carta]. *Ped infect Dis J* 1989;8:658-9.
50. Long SS. Syndrome of periodic fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis (FPAPA). What it isn't. What is it? [editorial]. *J Pediatr* 1999;135:1-5.

51. Feder HM Jr. Cimetidine treatment for periodic fever associated with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis. *Ped Infect Dis J* 1992;11:318-21.
52. Abranson JS, Givner LB, Thompson JN. Possible role of tonsylectomy and adenoidectomy in children with recurrent fever y tonsylopharyngitis. *Ped Infect Dis J* 1989;8:119-20.
53. Lee WI, Yang MH, Lee KF, Chen LC, Lin SJ, Yek KW, et al. PFAPA syndrome (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis). *Clin Rheumat* 1999;18:207-13.
54. Prieur AM, Griscelli C. Arthropaty with rash, chronic meningitis and mental retardation. *J Pediatr* 1981;99:79-83.
55. Prieur AM, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Gugenheim MA, Lovell DS, et al. A chronic infantil neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome: A specific entity analyzed in 30 patients. *Scand J Rheumatol* 1987;66:57-68.
56. Hettenlocher A, Friedden IS, Enrery M. Neonatal onset Multisystem Inflammatory disease. *J Rheumatol* 1995;22:1171-3.
57. De Boeck H, Scheerlinck T, Otten J. The CINCA syndrome: A rare cause de chronic arthritis and multisystem inflammatory disorders. *Acta Orthop Belg* 2000;66:433-7.
58. De Cunto CL, Liberatore DI, San Roman JL, Golberg JC, Morandi AA, Fedman G. Infantil-onset multisystem inflammatory disease: A diferencial diagnosis of systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1997;130:551-6.
59. Dolffus H, Mafner R, Hofman HM, Russo RA, Denda L, Gonzalez LD, et al. Chronic infantile, neurological, cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory syndrome: ocular manifestation in a recently reconized chronic inflatroy disease of childhood. *Arch Ophtalmol* 2000;118:1386-92.
60. Prieur AM. A recently reconized chronic inflammatory disease of early onset characterised by the triad of rash, central nervous system involvement and arthropaty. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:103-6.
61. Milewskg-Bobula B, Lipka B, Roweckg-Trzebick K, Rostropowicz-Denisiewicz K, Romickg A, Witwicki JM. Chronic, infantile, neurologic,cutaneous and articular syndrome (CINCA) in a infant. *Arch Pediatr* 1998;5:1094-7.
62. López Saldaña D, Ibáñez Rubio M, Brañas Fernández P, Rodríguez Serrano F, López Robledillo JC. Síndrome CINCA. Un proceso sistémico infrecuente. *An Esp Pediatr* 1998;49:68-70.
63. Russo RA, Katsicas MM. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: Two new cases with rare manifestation. *Acta Pediatr* 2001;90:1076-9.
64. Lange RD. Cyclic hematopoiesis: Human ciclic neutropenia. *Exp Hematol* 1983;11:435-51.
65. Dale CD, Hammond WP. Ciclic neutropenia: A clinical review. *Bood Rev* 1998;2:178-85.
66. Wright DG, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Human ciclic neutropenia: Clinical review and long-term follow-up of patient. *Medicine (Baltimore)* 1981;60:1-13.
67. Jacobsen N, Broxmeyer H. Oscillations of granulocitic and megakariocitic progenitor cells populations in ciclic neutropenia in man. *Scan J Haematol* 1979;23:33.
68. Aprikyan AG, Liles WC, Rodger E, Jonas M, Chi EY, Dale DC. Impaired survival of bone marrow hematopoietic progenitor cells in ciclic neutropenia. *Bood* 2001;97:147-53.
69. Howitz M, Benson KF, Person RE, Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in ELA2, encoding neutrifilic elastasa, define a 21-day biological clock in ciclic haematopoiesis. *Nat Genet* 1999;23:433-6.
70. Aprikyan AG, Dale DC. Mutations in the neutrophil elastasa gene in ciclic and congenital neutropenia. *Curr Opin Immunol* 2001;13:535-8.
71. Schmitz S, Franke H, Wichmann HE, Diehl V. The efect of continuous G-CSF application in human ciclic neutropenia: A model analysis. *Br J Haematol* 1995;90:41-7.
72. Shetty AK, Gedalia A. Sarcoidosis: A pediatrics perspective. *Clin Pediatr (Phila)* 1988;37:707-17.
73. Contant R, Leroy B, Niaudet P, Loirat C, Dommergues JP, Andre JL, et al. Renal granulomatous sarcoidosis in childhood: An report of 11 cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158:154-9.
74. Mallory SB, Paller AS, Ginsburg BC, McCrossin ID, Abernathy R. Sarcoidosis in children: Diferentation from juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Dermatol* 1987;47:313-9.
75. Jasper PL, Denny FV. Sarcoidosis in children. *J Pediatr* 1968;73:499-512.
76. Lindley CB, Godfrey WA. Childhood sarcoidosis manifesting as juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1985;76:765-8.
77. Rodriguez GE, Shin BC, Abernathy RS, Kendig EL Jr. Serun angiotensin- converting enzyme activity in normal children and tose with sarcoidosis. *J Pediatr* 1981;99:68-72.
78. Fink CW, Cimaz R. Early onset sarcoidosis not a benign disease. *J Rheumatol* 1997;24:174-7.
79. Blau EB. Familial granulomatosis arthritis, iritis and rash. *J Pediatr* 1985;107:689-93.
80. Raphael SA, Blau EB, Zhnag WM, Hsu SM. Analysis of a large kindred with Blau syndrome for HLA, autoimmunity and sarcoidosis. *Am J Dis Child* 1993;147:842-8.
81. Pastores GM, Michels VV, Stickler GB, Nelson AM, Bovenmyer DA. Autosomal dominant granulomatous arthritis, uveitis, skin rash and sinovial cyst. *J Pediatr* 1990;117:403-8.
82. Saini SK, Rose CD. Liver involvement in familial granulomatous arthritis (Blau syndrome). *J Rheumatol* 1996;23:396-9.
83. Ting SS, Ziegler J, Ficher E. Familial granulomatous arthritis (Blau syndrome) with granulomatous renal lesions. *J Pediatr* 1998;133:450-2.
84. Miller J. Early-onset "sarcoidosis" and "familial granulomatous arthritis (arteritis)": A same disease. *J Pediatr* 1986;109:387-8.
85. Group G, Kuivaniemi H, Raphael S, Ala-Kokko L, Apotila L, Williams CJ, et al. Genetic linkage of familial granulomatous inflammatory arthritis, skin rash and uveitis to chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1996;59:1097-107.
86. Micelli-Richard C, Lesaje S, Rubojad M, Prieur AM, Manuvrier-Hanu S, Hafner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet* 2001;29:19-20.
87. Perez N, Bander-Meunier B, Roy CC, Dommergues JP. Pediatric Castleman disease: Repot of seven cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158:631-7.
88. Winter SS, Howard TA, Ritchey AK, Keller FG, Ware RE. Elevated levels of tumor necrosis factor-beta, gamma-interferon and IL-6 mRNA in Castleman disease. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:48-53.
89. De Kleijn EM, Vanderbroucke JP, Van der Meer JW. Fever of unknown origin (FUO). A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:392-400.