

Fiebre Prolongada en Enfermedades Autoinmunes en Pediatría. Diagnóstico y Alteraciones Inmunológicas.

Carlos Mariano Arroyave-Hernández*

RESUMEN

El aumento de la temperatura corporal o fiebre, es uno de los síntomas mas frecuentes dentro de la patología pediátrica. Sin embargo, a pesar de nuevas técnicas de laboratorio molecular, hay casos en que el origen es difícil de identificar. Se reporta que 47% de los casos es por una infección, 16% neoplasias, 8% enfermedades del tejido conjuntivo y el resto etiologías varias y hasta en un 14% no se tiene un diagnóstico. Se presentan en este trabajo algunas de las características de la fiebre y alteraciones inmunológicas en fiebre reumática, artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo y en dermatomiositis juvenil.

SUMMARY

An increase of normal body temperature called fever, is one of the most common signs in pediatric pathology. However even with new molecular laboratory technology, sometimes is difficult to find its origin. Out of one hundred cases 47% have an infection, 16% a neoplasia, 8% connective tissue diseases and up to 14% have not diagnosis. We present some fever characteristic and immunologic abnormalities in rheumatic fever, juvenile rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease and juvenile dermatomyositis.

INTRODUCCIÓN

Uno de los signos más frecuentes en la práctica pediátrica, es la presencia de fiebre la cual en la mayoría de los casos, podemos fácilmente encontrar su origen. Sin embargo, hay pacientes en los cuales después de hacer una historia clínica completa y los exámenes de rutina, no tenemos un diagnóstico. Con respecto a esta, es importante recordar que la temperatura corporal es un fenómeno circadiano con un pico vespertino y un mínimo alrededor de las 2 de la mañana, y se define a la fiebre como el aumento controlado de la temperatura normal por arriba del punto de referencia individual, involucrando el hipotálamo, el sistema límbico, el tronco cerebral, la formación reticular, la médula espinal y los ganglios simpáticos¹⁻³.

Los responsables internos de la presencia de fiebre que es una reacción compleja, son las citocinas circulantes con acción pirogénica como son la interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (FNT), interferón (IF) alfa y beta y la proteína inflamatoria del macrófago, las cuales no penetran en el cerebro pero estimulan a las células endoteliales a producir prostaglandina E, la cual pasa la barrera hematoencefálica hasta el hipotálamo y entonces activar las neuronas responsables de la reacción febril la cual se presenta aproximadamente unos 60 minutos después de la estimulación celular endotelial⁴⁻⁷. Si bien la fiebre causa una serie de problemas al paciente, se ha demostrado que las defensas inmunitarias humanas funcionan mejor a temperaturas altas que a la fisiológica y ayuda a disminuir la replicación bacteriana⁸⁻¹⁰.

De especial interés cuando hablamos de fiebre, es

* Pediatra Inmunólogo. Email: carlosarroyave@live.com.mx

el poder identificar las variaciones durante las 24 horas del día, lo que actualmente es difícil debido al uso de antitérmicos-analgésicos con la presencia de cualquier molestia en un niño. Basta cuando menos recordar que esta puede llamarse febrícula, cuando es menor a 38° C, continua cuando es elevada y no varía más de 1 grado C en 24 horas, remitente cuando oscila entre 1° y 2° C, intermitente cuando es en picos llegando en momentos a ser normal, oscilante cuando se observan cambios a lo largo del día y ondulante cuando aumenta y disminuye en forma escalonada.

En un análisis de la causa de fiebre en niños que asisten a un hospital, se encontró que uno de cada tres, presentaban una enfermedad severa y la elevación de la temperatura y resultados de la biometría hemática, fueron de poca utilidad, considerando su estado de gravedad¹¹.

Cuando analizamos las causa de fiebre prolongada en pediatría, que se puede decir que persiste por más de 7 días y no se logra identificar la causa con los exámenes de rutina, nos encontramos que hasta en un 47 % de los casos es debida a un problema infeccioso, un 16 % a neoplasias un 8 % a enfermedades del tejido conjuntivo y el resto caen dentro de varias etiologías poco frecuentes y hasta en un 14 % quedan sin diagnóstico¹²⁻¹⁶.

En esta publicación, nos enfocaremos a la fiebre en enfermedades del tejido conjuntivo o enfermedades autoinmunes más frecuentes en nuestro medio (Cuadro 1), considerando lo difícil que es en ocasiones hacer el diagnóstico y considerando que hasta en un 90 % de los casos puede haber una secuela a largo plazo si no se hace un diagnóstico temprano.

En la fiebre reumática, la fiebre es de tipo remitente pero constante, no excede los 39° C en la mayoría de los casos y cede en un lapso de dos a tres semanas. El diagnóstico se hace de acuerdo a los criterios de Jones¹⁷⁻¹⁸, auxiliándose del cultivo faríngeo y las antiestreptolisinas. La presencia de niveles anormales de la proteína C y proteínas de oxidación, se asocian con el proceso inflamatorio tisular presente¹⁹. Las alteraciones inmunológicas más frecuentes son un aumento de citocinas IL-1ra, IL-1R, IL-4, IL-11 y factor de necrosis tumoral I con una disminución de Factor de necrosis tumoral alfa e IL-1.

Hay una alteración de la toxicidad indirecta mediada por linfocitos y presencia de anticuerpos contra miocardio hasta en 80 % de los casos. Se han descrito anticuerpos contra sarcolema, musculo esquelético, vasos sanguíneos y el núcleo caudado^{1-3,20,21}.

El diagnóstico de artritis reumatoide juvenil, que es la enfermedad más frecuente de este grupo en pediatría, se hace de acuerdo a criterios bien establecidos²². En estos pacientes la fiebre es constante aunque se ha descrito un patrón de dos veces al día (variación diurna), que llega hasta los 41° C y casi siempre se acompaña de una dermatitis característica de color salmón, siendo lesiones de pocos milímetros de diámetro. Los análisis de laboratorio no son diagnósticos, pero se puede observar la presencia de factor reumatoide, hipergammaglobulinemia así como la presencia de anticuerpos antinucleares positivos cuando es calificada como oligoartritis y/o uveítis. El complemento C3 suele estar aumentado y los estudios de imagen cuando hay una evolución larga y tórpida, los pacientes presentan edema tisular periarticular, con ensanchamiento del espacio articular, osteoporosis yuxtaarticular y detención de las líneas de crecimiento²³. Las anomalías inmunológicas más frecuentes son una activación policlonal dependiente de linfocitos B con una disminución de la cantidad de linfocitos T, una disminución de la hipersensibilidad tardía y migración linfocitaria y una disminución de la actividad citolítica de los linfocitos NK²⁴. Cuando es posible cuantificar citocinas séricas, se ha demostrado una correlación significativa y consistente con la concentración de éstas y el proceso inflamatorio²⁵⁻²⁷. En el sinovio se pueden observar depósitos de CD8 y asociación de los marcadores DR4 y DRB1.

En el caso del lupus eritematoso sistémico, cuyo diagnóstico se lleva a cabo mediante el análisis de criterios tanto clínicos como de laboratorio bien establecidos²⁸, la fiebre suele llegar a ser hasta de 39°-40° C, de predominio vespertino nocturno hasta en un 60% de los casos. Cuando ésta se presenta y no se demuestra la presencia de una infección agregada, es que hay una exacerbación de la enfermedad. En estos pacientes hay la presencia de anticuerpos antinucleares, los cuales se han descrito contra diferentes antígenos nucleares, con la presencia de complejos inmunes circulantes y por lo tanto, una disminución de las proteínas del sistema de complemento²⁹. Otras alteraciones inmunológicas que se observan en los pacientes con lupus eritematoso sistémico están asociadas con una disfunción de las células B viéndose una activación policlonal con hipergammaglobulinemia, disminución de las actividades de las células T supresoras, disminución de la producción de IL2 y depuración de complejos inmunes³⁰. Los linfocitos T muestran una hiperpolarización mitocondrial con alcalinización del citoplasma, depleción de ATP con disminución de la

Cuadro 1.-

Enfermedades Autoinmunes

Artritis Reumatoide juvenil
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Dermatomiositis-polimiositis

activación-inducción de apoptosis³¹.

En la enfermedad mixta del tejido conectivo³², la fiebre es variable y muchas veces depende del tipo de enfermedad predominante, ya sea lupus eritematoso, artritis reumatoide o polimiositis-dermatomiositis. Su diagnóstico se basa en presentar una combinación de criterios mayores y menores. Estos pacientes muestran característicamente en el estudio de anticuerpos antinucleares, un título alto contra RNP U1. Las características clínicas o alteraciones inmuno-lógicas, dependerán de la enfermedad predominante en el momento de estudio. Los estudios inmunológicos, muestran alteraciones de las células T con aumento de las ayudadoras y disminución de las supresoras, hay una concentración baja de IL1 y IL2. En la inmunidad humoral, como datos de importancia esta la presencia de anticuerpos antinucleares, con un título muy elevado descrito inicialmente contra un preparación extraíble del núcleo sensible a la digestión de RNAasa, concepto actualmente en desuso y que corresponde a anti U1³³. En estos pacientes no ocurre afección cerebral, pulmonar o renal importante, responde a dosis bajas de

corticosteroides y el pronóstico en generales benigno.

La fiebre en la dermatomiositis juvenil que es una enfermedad rara que se caracteriza por la presencia de debilidad muscular y alteraciones típicas cutáneas cuyo diagnóstico se basa en los criterios de Bohan y Peters³⁴, oscila entre los 38° y 40° C y cuando esta se presenta, el paciente tiene debilidad muscular importante³⁵. En esta enfermedad, se encuentra un aumento de las enzimas musculoesqueléticas, con anomalías electromiográficas características. La biopsia de piel muestra necrosis de las fibras musculares tipo I y II y en circulación se pueden encontrar anticuerpos contra M1, M2, Jo-1, Scl 70 y musculo estriado^{36,37}. Las alteraciones inmunológicas observadas con mas frecuencia están la hipergammaglobulinemia y en una tercera parte de ellos el factor reumatoide es positivo³⁸. El estudio de linfocitos T reporta un incremento de la proporción CD4/CD8 y en el estudio de vasos musculares, se han encontrado depósitos del complejos C5b-9³⁹. Hay cierta asociación con los marcadores DR3, B8, DQ A1 (DR3-)⁴⁰.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mackowiak P. Concepts of fever. Arch Inter Med 1998; 158: 1870-81.
- 2.- Dalal S, Zhokovsky D. Pathophysiology and management of fever. J. Suppor. Onco 2006; 4: 9-16.
- 3.- Thompson H. Fever: a concept analysis. J Adv Nurs 2005; 51: 484-92.
- 4.- Benedetti M. Fiebre en la edad pediátrica. Acta Pediatr Lat. 1994; 47: 338-48.
- 5.- Conrad WL, Voorhis W. Review nomenclature and biologic significance of cytokines involved in inflammation and the host immune response. J Infect Dis 1995; 172: 1573-80.
- 6.- Lifshitz A. Fever: friend or foe? Arch Med Res 1994; 25: 283-6.
- 7.- Luheshi G, Rothwell N. Cytokines and fever. Int Arch Allergy Immunol 1996; 109:301-7.
- 8.- Kluger MJ. Historical aspects of fever and its role in disease. En: Cox B, Lomax P. Thermoregulatory mechanisms and their therapeutic implications. Basel: Karger, 1980: 65-70.
- 9.- Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, León LR, Soszynski D. The adaptative value of fever. Infect Dis Clin North Amer 1996; 10: 1-20.
- 10.- Hiramoto R, Rogers C, Dimissie S, Hsueh CM, Hiramoto M, Lorde J et al. The use of conditioning to probe for CNS pathways that regulate fever and NK cells activity. Int J Neurosci 1996; 84: 229-45.
- 11.- Nademi Z, Clark J, Richards CG, Walshaw D, Cant AJ. The causes of fever in children attending hospital in the north of England. J Infect 2001; 43: 221-5.
- 12.- Akpede G, Akenzua G. Management of children with prolonged fever of unknown origin and difficulties in the management of fever of unknown origin in children in developing countries. Pediatr Drug 2001; 3: 247.
- 13.- Hayani A, Mahoney OH, Ferbach DJ. Role of bone marrow examination in the child with prolonged fever. J Pediatr 1990; 16: 19-20.
- 14.- Steele RW, Jones SM, Lowe BA, et al. Usefulness of scanning procedures for diagnosis of fever of unknown origin in children. J Pediatr 1991; 119: 525-30.
- 15.- Pasic S, Minic A, Djutric P. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. Acta Paediatr 2006; 95: 463-6.
- 16.- Cunha B. Fever of unknown origin: clinical overview of classical and current concepts. Infect Dis Clin North America. 2007; 21: 867-915.
- 17.- Jones TD. Diagnosis of rheumatic fever. Jama 1944; 126: 481-84.

- 18.- Special report: Jones Criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation* 1984; 69: 204 A.
- 19.- Chopra P and Gulwani H. Pathology and pathogenesis of rheumatic heart disease. *Indian J Pathol Microbiology*. 2007; 50: 685-97.
- 20.- Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1182: 111-23.
- 21.- Azevedo PM, Bauer R, Caparbo Vde F, Silva CA, Bonfá E and Pereira RM. Interleukin-1 receptor antagonist gene (IL1RN) polymorphism possibly associated to severity of rheumatic carditis in a Brazilian cohort. *Cytokine* 2010; 49: 109-13.
- 22.- Cassidy JT, Levinson JE, Brewer EJ Jr. The development of classification criteria for children with juvenile rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1989; 38: 5.
- 23.- Carreño R y del Rio B. En: *Reumatología pediátrica. Artritis reumatoide Juvenil*. México: Interamericana-McGraw Hill 1994 87-111.
- 24.- Villanueva J, Lee S, Giannini EH, Graham TB, Passo MH, Filipovich A, Grom AA. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R30-R37.
- 25.- Mangge H, Kenzian H, Gallisti S, Neuwirth G, Liebmann P, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis & Rheum* 1995; 38: 221-20.
- 26.- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D et al. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 30-6.
- 27.- Madson KL, Moore TL, Lawrence JM., et al. Cytokine levels in serum and synovial fluid of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatology* 1994; 21: 2359.
- 28.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1982; 25: 1271-7.
- 29.- Arroyave C M, de la Garza P, Benavides ME. En: *Lupus el gran simulador* Ed: Cuellar 2000 México p 50-52,70-78.
- 30.- Anolik JH. B cell biology and dysfunction in SLE. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 182-6.
- 31.- Nagy G, Koncz A, Perl A. T and B cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Crit Rev Immunol*. 2005; 25: 123-40.
- 32.- Sharp GC, Irvin WS. Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *AMM J of Med* 1972; 52: 148.
- 33.- Souvert J, Chudwin D, Ware K, col. Clinical and laboratory findings in childhood mixed connective tissue disease. Presence of antibody to ribonucleoprotein contain the small nuclear ribonuclear acid U1. *J Pediatr* 1983; 63: 92-107.
- 34.- Bohan A, Peters JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7 y 403-7.
- 35.- Cassidy JT, Petty RE (eds). *Juvenil dermatomyositis*. En : *Textbook of pediatric rheumatology*, New York: Churchill Livingstone, 1990:331-75.
- 36.- Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis / dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol* 2010; 162: 337-44.
- 37.- Plotz H, Dalakas M, Left R, Love LA, Miller FN, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis and related disorders. *An Intern Med* 1989;111: 143-57.
- 38.- Faure MA, Rodriguez RS, Sienra JL, del Rio B, Gomez MP. *Dermatomiositis juvenil: características clínicas, inmunológicas y terapéuticas*. Bol Med Hosp Inf Mex 1993.
- 39.- Jain A, Sharma MC, Sarkar C, Bhatia R, Singh S, Gulati S and Handa R. Detection of the membrane attack complex as a diagnostic tool in dermatomyositis. *Acta Neurol Scand* 2010:17.
- 40.- Pachman LM, Maryjowsky MC. Juvenil dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheuma Dis* 1984;10:95-115.