

Fiebre y Artralgias: Diagnóstico diferencial en pediatría

SESIÓN INTERDEPARTAMENTAL

Jose Centeno Rubiano, Marta Morell García ---- Pediatría

Paz Herrero Rodríguez ---- Medicina Interna

Caso clínico

- Mujer de 13 años que consulta por presentar desde hace 48 horas **odinofagia** y **gonalgia** derecha, asociando en últimas horas **fiebre**, **exantema** eritematoso generalizado y dolor en muñeca derecha y en pie izquierdo. Antecedente de cuadro de odinofagia hace 1 semana tratada con paracetamol.
- No ingesta de medicamentos. No ingesta de productos no pasteurizados. No animales en domicilio. Visitas a cortijo en Jaén con animales (cerdos, gallinas...), sin acudir en el último mes.
- **AP:**
 - Luxación congénita de cadera intervenida a los 6 meses de edad.
 - Esguinces de repetición en tobillo derecho. Episodio de gonalgia izquierda autolimitado hace 4 meses.
- **AF:**
 - Hermano: TDAH.
 - Padre: Fallecido a los 61 años tras trasplante pulmonar por fibrosis pulmonar idiopática.
 - Abuela paterna: Fallecida por fibrosis pulmonar idiopática.
 - Tía paterna: LES.

Caso clínico

- **Rash polimorfo** (exantema macular/papular eritematoso en tronco, abdomen y miembros; **eritema en heliotropo**).
- **Oligoartritis** con eritema, edema, calor y dolor en muñeca derecha, rodilla derecha y articulación MTF 1º dedo pie izquierdo.
- No adenopatías en ninguna localización.
- Orofaringe hiperémica sin exudados.



CI firmado

Caso clínico

- HMG + BQ + Coagulación:
 - **Leucocitos 13800 (Neutrófilos totales 11800).**
 - Hb 13,3 g/dl, Hto 38,5%, Plaquetas 198000.
 - **PCR 7 mg/dl.**
- Orina:
 - Sin hallazgos patológicos.
- Exudado faríngeo:
 - **Antígeno Estreptococo Grupo A positivo.**
- Serología y cultivo faríngeo:
 - Pendiente.



Diagnóstico probable inicial...

- **Faringoamigdalitis por estreptococo.**
- **Artritis reactiva/artritis postestreptocócica vs Fiebre reumática (FRA):**
 - **Artritis reactiva:** Artritis con tumefacción o dolor y limitación de la movilidad, en al menos una articulación, en presencia de infección respiratoria, gastroenteritis aguda o infección reciente por estreptococo.
 - **Artritis postestreptocócica:** Artritis de una o más articulaciones asociada a una infección reciente por el EGA en un paciente que no cumple los criterios de Jones.
 - **FRA:** El diagnóstico se basa en los criterios modificados de Jones.

Tabla I. Criterios de Jones modificados para el diagnóstico de fiebre reumática y actualizados en 1992

Primer episodio de fiebre reumática aguda

– Criterios mayores:

- Carditis
- Poliartritis
- Corea de Sydenham
- Eritema marginado
- Nódulos subcutáneos

– Criterios menores:

- Artralgias
- Fiebre
- Aumento de los reactantes de fase aguda (VSG o PCR)
- Intervalo PR alargado

- Se requieren la presencia de 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor y 2 menores junto con la evidencia de una infección previa por estreptococo del grupo A (EGA)

Evidencia de infección previa por EGA:

- Cultivo faríngeo positivo o
- Test faríngeo de detección rápida para EGA o
- Título de anticuerpos muy elevado (ASLOS, anti-DNAseB) o
- Título de anticuerpos en aumento

- La corea de Sydenham y la lesión cardíaca de enfermedad reumática no requieren de la evidencia de infección previa por EGA

Episodios recurrentes de fiebre reumática aguda

- Los episodios recurrentes requieren solamente de un criterio mayor o varios menores, junto con la evidencia del antecedente de una infección por EGA

Diagnóstico probable inicial...

- **FRA:** Criterios modificados de Jones:
 - **Artritis:** la más común de las manifestaciones mayores, pero poco específica:
 - Grandes articulaciones (rodillas, tobillos, muñecas, codos); raramente las articulaciones pequeñas periféricas o el esqueleto axial.
 - Artritis migratoria y aditiva: monoartritis que se hace poliarticular; los síntomas pueden desaparecer en una articulación para aparecer en otra.
 - Tumefacción, eritema, calor y dolor (dolor presente en reposo que aumenta con los movimientos).

Tabla I. Criterios de Jones modificados para el diagnóstico de fiebre reumática y actualizados en 1992

Primer episodio de fiebre reumática aguda

– Criterios mayores:

- Carditis
- Poliartitis
- Corea de Sydenham
- Eritema marginado
- Nódulos subcutáneos

– Criterios menores:

- Artralgias
- Fiebre
- Aumento de los reactantes de fase aguda (VSG o PCR)
- Intervalo PR alargado

- Se requieren la presencia de 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor y 2 menores junto con la evidencia de una infección previa por estreptococo del grupo A (EGA)

Evidencia de infección previa por EGA:

- Cultivo faríngeo positivo o
- Test faríngeo de detección rápida para EGA o
- Título de anticuerpos muy elevado (ASLOS, anti-DNAseB) o
- Título de anticuerpos en aumento
- La corea de Sydenham y la lesión cardíaca de enfermedad reumática no requieren de la evidencia de infección previa por EGA

Episodios recurrentes de fiebre reumática aguda

- Los episodios recurrentes requieren solamente de un criterio mayor o varios menores, junto con la evidencia del antecedente de una infección por EGA

Diagnóstico probable inicial...

- **Artritis reactiva/artritis postestreptocócica vs Fiebre reumática (FRA):**
 - Pese a cumplir temporalmente los criterios de Jones no queda claro el diagnóstico (pendiente de evolución clínica, resultados solicitados y descartar complicaciones FRA).
- Valorar la posibilidad diagnóstica de artritis séptica:
 - Poco frecuente poliarticular.
- Tratamiento:
 - Antiinflamatorio.
 - Erradicación estreptococo: Amoxicilina.

Se decide su ingreso para completar estudio iniciando tratamiento con Amoxicilina VO 50mg/kg/día.

DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

- **3º día de ingreso:**

- Persistencia de picos **febriles** (3-5/día; máxima 39°C).
- **Artralgias** de muñeca y rodilla derecha con mejoría de los signos inflamatorios.
- **Exantema** maculo/papular asalmonado, evanescente, coincidente con ascensos térmicos.
- Pruebas complementarias:
 - Leucocitos 13300 leucos (87%NT), **PCR 22.1 mg/dL**, **VSG 49 mm/h**, LDH 505 U/L, **Ferritina 1001 g/L**, FR 14 u/ml, **ASLO 30 UI/ml**.
 - Serologías artritis reactivas : VIH, VHB, VHC, sífilis, Lyme, Mycoplasma , Brucella, Rickettsias y Parvovirus negativas. CMV, VEB, Herpes 1+2, Rubeola: IgG positivo, IgM negativo.
 - Heces: Virus y coprocultivo: Negativos.
 - Exudado faríngeo: **No se ha aislado *estreptococo pyogenes***.
 - ECG: Sin hallazgos patológicos.

DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

- **3º día de ingreso:**

- Persistencia de **fiebre, oligoartritis y exantema** con empeoramiento de los parámetros inflamatorios analíticos.
- Se recoge hemocultivo.
- Tratamiento:
 - Cefotaxima IV 100 mg/kg/día.
 - Aumento de dosis de antiinflamatorio pautado.



DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

- **5º día de ingreso:**
 - Persistencia de picos **febriles** (3-5/día; máxima 39°C) de predominio vespertino.
 - **Artralgia** de muñeca y rodilla derecha sin signos inflamatorios.
 - **Exantema** + lesiones vasculíticas en pies.

Fiebre de 6 días + Exantema +
Elevación RFA + Oligoartritis



Fiebre de origen desconocido vs FR vs AIJ



CI firmado

Diagnostico diferencial

- **Fiebre de origen desconocido:**
 - Fiebre de más de 7 días con anamnesis exhaustiva, exploración clínica y estudios iniciales sin diagnóstico aparente.
 - Etiología:
 - **Infecciones:** bacterianas (Bartonella, Brucella, Lyme, F. tifoidea, osteomielitis, abscesos...); víricas (VEB, CMV, adenovirus, hepatitis...); hongos y parásitos (leishmania, malaria...)
 - **Autoinmunes:** Artritis idiopática juvenil, LES, panarteritis nodosa, enfermedades autoinflamatorias, E. Kawasaki...
 - **Malignidad:** leucemia, linfomas, neuroblastoma...
 - Otras: histiocitosis, fiebre facticia, hipertiroidismo, münchausen por poderes...

Tabla I. Etiología de la fiebre de origen desconocido (FOD).

1. Infecciones	2. Conectivopatías
Bacterias	Artritis idiopática juvenil
Abscesos abdominales	Lupus eritematoso sistémico
<i>Bartonella henselae</i>	Panarteritis nodosa
Brucelosis	
Endocarditis bacteriana	3. Enfermedades malignas
Enfermedad de Lyme	Enfermedad de Hodgkin
Fiebre Q	Leucemia
Leptospirosis	Linfoma no Hodgkin
Mastoiditis	Neuroblastoma
Osteomielitis	
Pielonefritis	4. Miscelánea
Salmonelosis	Disautonomía familiar
Sinusitis	Displasia ectodérmica
Tuberculosis	Diabetes insípida
Tularemia	Enfermedad de Behçet
	Enfermedad inflamatoria intestinal
Virus	Enfermedad de Kawasaki
Adenovirus	Fiebre facticia
Citomegalovirus	Fiebre medicamentosa
Dengue	Hipertiroidismo
Hepatitis viral	Histiocitosis de Langerhans
Enterovirus	Linfocitosis hemofagocítica
Virus de Epstein-Barr	Síndrome de Münchausen por poderes
VIH	Sarcoidosis
Hongos	
Blastomicosis	
Coccidiodomicosis	
Histoplasmosis	
Parásitos/protozoos	
<i>Larva migrans</i> visceral	
Leishmaniasis	
Malaria	
Toxoplasmosis	

Escosa L., Baquero F., Méndez A. Fiebre de origen desconocido. *Pediatr Integral* 2014; XVIII(1): 15-21

DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

• Ampliación de estudio orientado:

- HMG: 14100 leucos (88%NT), **PCR 29.2 mg/dL**, PCT 0,56 ng/dl, **VSG 120 mm/h**.
- Frotis sangre periférica: SHP. Reticulocitos % 0.33 %, Reticulocitos 13300.
- ANA y ANCA negativos. Igs, complemento y perfil celiacua normales. **TSH 6.32 uUI/ml**, T4L 1.12 ng/dl, **TPO 125.9 UI/mL**. Tipaje HLA B27: Negativo.
- Rx tórax, ecografía abdominal, IC Cardiología, Oftalmología: SHP. **ASLO 26 UI/ml**.
- Ampliación serología (VIH, VHB, VHC, CMV, VEB, Herpes I+II, VH6, VVZ, Rubeola, Parotiditis, Parvovirus, Sifilis, Brucella, Lyme, **Coxiella**, Rickettsia, **Bartonella**, **Salmonella**, Mycoplasma): Negativo. **PCR Leishmania**: Negativo.
- Mantoux: Negativo.
- Estudio orinas y deposiciones: Sin hallazgos patológicos.
- Hemocultivo: Negativo a los 5 días -> suspensión de Cefotaxima.

Leucemia

¿Autoimmune?
Hipertiroidismo

Tumores
Kawasaki
¿FR?

Infecciones
víricas/Parásitos

DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

- **7º día de ingreso:**

Fiebre prolongada + artritis + exantema + descartado infecciones y tumores + nula respuesta a antibioterapia.



Enfermedades autoinmunes en edad pediátrica:

- Enfermedades autoinflamatorias: FMF: Fiebre mediterránea familiar; HIDS: síndrome de hiper-IgD; TRAPS: síndrome de fiebre periódica asociado al receptor TNF; Sarcoidosis.
- Dermatomiositis.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Artritis idiopática juvenil.
- Se comenta el caso con Reumatología -> Manejo conjunto.
- Ecografías articulares: Actividad inflamatoria poliarticular.
- Inicio de corticoides sistémicos IV 1 mg/kg/día.

Diagnóstico diferencial

- **Enfermedades autoinmunes en edad pediátrica:**
 - *Enfermedades autoinflamatorias:*

	FMF	HIDS	TRAPS
Fiebre	1-3	3-5	> 5 días
Síntomas	Artritis Dolor abdominal	Artritis Adenopatias laterocervicales	Artritis Mialgias
Exantema	Eritema erisipeloides en extremidades	Rash maculopapular	Rash macular sobre mialgia, centrífugo y migratorio
Gen	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSA1A</i>

Se solicita estudio genético

Diagnóstico diferencial

- **Enfermedades autoinmunes en edad pediátrica:**

- *Enfermedades autoinflamatorias: Sarcoidosis o síndrome de Blau:*

- Enfermedad muy rara que se inicia en la infancia en <5 años.
- Erupción cutánea, artritis y uveítis.
- Pueden afectarse otros órganos y presentar fiebre intermitente.
- AP: Granulomas típicos en el tejido afectado.
- Enfermedad genética: NOD2.

**Se solicita biopsia
cutánea + estudio
oftalmológico**

- *Lupus eritematoso sistémico (LES)*

- Enfermedad autoinmunitaria, multisistémica y episódica, caracterizada por la inflamación vascular generalizada y del tejido conectivo, y por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), especialmente los anticuerpos anti-ADN de doble cadena.

Se solicita ANA + dsDNA

Diagnóstico diferencial

- **Enfermedades autoinmunes en edad pediátrica:**

- *Dermatomiositis:*

- Vasculopatía sistémica, autoinmunitaria, de comienzo en la infancia.
- Criterios diagnósticos (4/5):
 - Debilidad muscular proximal y simétrica.
 - Aumento de la concentración sérica de las enzimas musculares.
 - Cambios en EMG característicos de miositis.
 - Exantema cutáneo (exantema en heliotropo, pápulas de Gottron, alas mariposa...).
 - Biopsia muscular con miositis inflamatoria.

**Se solicitan anticuerpos
dermatomiositis +
biopsia cutánea**

- *Artritis idiopática juvenil:*

- Artritis de causa desconocida de más de 6 semanas de evolución de inicio antes de los 16 años.
- Diagnóstico clínico de exclusión.
- No existe ninguna prueba de laboratorio o de imagen que confirme el diagnóstico.

Diagnóstico de exclusión

DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

- **Ampliación de estudio orientado:**

- HMG + Coagulación: Leucocitos 11600 (Neutrófilos 91 %), **VSG 115 mm/h**, **PCR 29.2 mg/dL**, Fibrinógeno 617mg/dL.
- **Ferritina 9611 µg/L**, LDH 807 U/L.
- Acs. Dermatomiositis (WB Miositis), Acs. dsDNA, ENA Screening, Ac. antipéptido citrulinado: Negativos.
- Biopsia cutánea: Epidermis conservada, discreta dermatitis perivascular superficial con edema perivascular de predominio linfocitario.
- Estudio genético de enfermedades autoinflamatorias: Pendiente resultado.

DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21

- **10º día de ingreso:**
 - Ausencia de mejoría pese a **corticoterapia 1mg/kg/día** durante 3 días.
 - Se inicia pauta de bolos de **metilprednisolona IV 5 mg/kg/día**.
- **13º día de ingreso:**
 - Mejoría clínico-analítica a las 48 horas del inicio de bolos de metilprednisolona.
 - Se pasa a **metilprednisolona IV 2 mg/kg/día**.
- **14º día de ingreso:**
 - Reinicio de clínica tras descenso de corticoterapia.
 - Dado el curso clínico sugestivo de AIJ sistémica se decide iniciar tratamiento con **Anakinra sc 2 mg/kg/día + corticoide a 2mg/kg/día**.

Artritis idiopática juvenil (AIJ)

- Término que engloba todas las artritis de causa desconocida, de al menos 6 semanas de evolución, de inicio antes de los 16 años de edad.
- Diagnóstico clínico de exclusión.
- No es una entidad única, engloba múltiples enfermedades clasificadas en 5 categorías:
 - Artritis sistémicas.
 - Poliartritis.
 - Oligoartritis.
 - Artritis con entesitis.
 - Artritis psoriásicas.
- Múltiples casos no clasificables en ninguna categoría.
- Cambios de categoría con los años.



AIJ sistémica (artritis reumatoide juvenil sistémica o enfermedad de Still)

- Entre un 10 y 20% de los casos de AIJ.
- Afecta a ambos sexos por igual.
- Más cercana a los síndromes autoinflamatorios que a las AIJ.
- Reto diagnóstico:
 - No presenta todas sus características clínicas simultáneamente.
 - La afectación del estado general hace sospechar etiologías infecciosas o neoplásicas.
- Características clínicas:
 - **Articulares:** Artralgias más precoces que la artritis. Puede manifestarse en **cualquier articulación** (muñecas, rodillas y tobillos)
 - **Fiebre:** Diaria pero intermitente, con varios picos diarios.
 - **Rash:** Macular asalmonado con máculas ovales de diferentes tamaños y con palidez central si son muy grandes. Presenta fenómeno de Koebner y empeora con la fiebre.
 - Otras manifestaciones (raras): Hepato-esplenomegalia, linfadenopatías, serositis.

AIJ sistémica (artritis reumatoide juvenil sistémica o enfermedad de Still)

- Pruebas complementarias:
 - **Leucocitosis con neutrofilia**, llegando a valores de hasta 60000-80000.
 - **Trombocitosis** reactiva, hasta 1000000. Vigilar descensos rápidos, riesgo de síndrome de activación macrofágica (MAS).
 - **Anemia** secundaria a inflamación.
 - **Aumento de VSG y PCR**. Descensos rápidos, riesgo de MAS.
 - **Hiperferritinemia** extrema, hasta 50000 ng/ml.
 - **Hipertransaminasemia** leve e **hipoalbuminemia**. Si son hipertransaminasemias graves, con alteración de tiempos de coagulación, sospechar MAS.
 - **Negatividad de factor reumatoide (FR) y anticuerpos antinucleares (ANA)**.

Diagnóstico

- De **exclusión**.
- **Fiebre** diaria intermitente $>38.5^{\circ}\text{C}$ durante al menos 2 semanas + **artritis** de al menos 6 semanas (cualquier patrón).
- El diagnóstico definitivo no puede realizarse hasta demostrar persistencia de la artritis.
- En caso de fiebre con patrón característico + rash + artritis mantenido 2 semanas y excluidas infección y neoplasia, se debe iniciar el tratamiento.
- Diagnóstico diferencial:
 - Artritis séptica y osteomielitis.
 - Artritis postinfecciosas y virales.
 - Leucemia, linfoma u otras neoplasias.
 - Enfermedades exantemáticas (confusión con Kawasaki por afectación reversible de coronarias).
 - Otras enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias.
 - Enfermedades hereditarias raras (sd. Gaucher, sd. Hunter...).

Tratamiento

- Leve-moderada (síntomas no incapacitantes + ausencia signos de MAS):
 - AINE en monoterapia.
- Moderada-grave (fiebre alta, otras manifestaciones sistémicas, signos de MAS, poliartritis):
 - Glucocorticoides: Control rápido de los síntomas, tratamiento de elección si MAS. Deben evitarse en periodos largos por sus efectos secundarios.
 - Tratamientos biológicos:
 - Anti IL-1 (anakinra, canakimumab): Primera elección.
 - Anti IL-6 (Tocilizumab): Si fracaso terapéutico.
 - Anti-TNF y FAME clásicos: No tienen ningún papel.

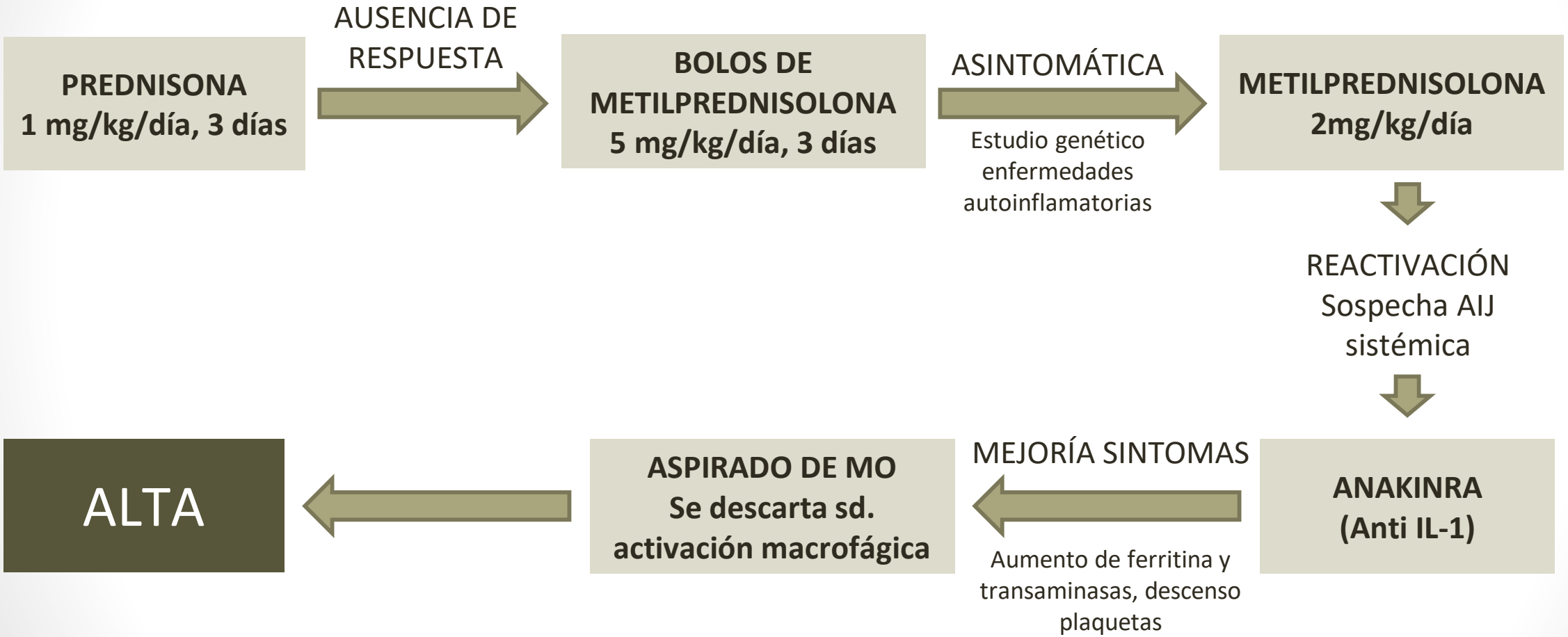


Complicaciones

- Síndrome de activación macrofágica (MAS):
 - Cuadro clínico agudo y grave de insuficiencia hepática, coagulopatía de consumo y encefalopatía, con macrófagos activados y signos de hemofagocitosis en MO.
 - Típicamente en las primeras semanas del diagnóstico, posible en cualquier momento.
 - Fiebre, citopenias, hipertransaminasemia con hiperbilirrubinemia, hipofibrinogenemia, disminución de factores de coagulación, hiperferritinemia, caída brusca VSG.
 - EEG: Lentificación actividad de base.
 - Tratamiento: Metilprednisolona en bolos, ciclosporina, anakinra o etopósido.
- Afectación pulmonar.
- Relacionadas con tratamiento corticoideo: Retraso del crecimiento, osteoporosis.

DÍA DE INGRESO:

1 — 2 — 3 — 4 — 5 — 6 — 7 — 8 — 9 — 10 — 11 — 12 — 13 — 14 — 15 — 16 — 17 — 18 — 19 — 20 — 21



PREDNISONA
1 mg/kg/día, 3 días

AUSENCIA DE
RESPUESTA

**BOLOS DE
METILPREDNISOLONA**
5 mg/kg/día, 3 días

ASINTOMÁTICA

Estudio genético
enfermedades
autoinflamatorias

METILPREDNISOLONA
2mg/kg/día

REACTIVACIÓN
Sospecha AIJ
sistémica

ANAKINRA
(Anti IL-1)

MEJORÍA SINTOMAS

Aumento de ferritina y
transaminasas, descenso
plaquetas

ASPIRADO DE MO
Se descarta sd.
activación macrofágica

ALTA

Evolución

Acude a CCEE a revisión:
Decaimiento y
empeoramiento del rash



Ingreso y control
analítico



Hipertransaminasemia,
persistencia hiperferritinemia
y VSG elevadas



Cambio de tratamiento.
Pico febril hasta 38.6
Empeoramiento del rash



Se inicia Tocilizumab:
Mejoría fiebre
Mejoría rash



ALTA

Evolución

- Tras tercera sesión de Tocilizumab IV en Hospital de día, presenta reacción infusional con crisis hipertensiva, dificultad respiratoria y desaturación que cede con corticoide y antihistamínico.
- Se cambia el tratamiento a tocilizumab SC sin reacciones adversas hasta el momento.
- Se evidencian efectos secundarios del tratamiento con corticoide: aumento de peso, cara de luna llena, estrías, acné, alopecia...



Muchas gracias