



Artritis idiopática juvenil sistémica: una causa poco común, pero potencialmente mortal de fiebre de origen desconocidos

Systemic juvenile idiopathic arthritis: a rare but life-threatening cause of fever of unknown origin



¹Yirlany Padilla Ureña

Hospital Nacional de Niños. San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-4730-4311>

²Allison Cascante Gutiérrez

Centro Integrado de Salud de Coronado. San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-3940-5796>

³Jordan G. Arriola Gutiérrez

Investigador independiente. San José, Costa Rica.

<https://orcid.org/0000-0003-0076-2091>

Recibido
12/11/2022

Corregido
15/12/2022

Aceptado
10/01/2023

RESUMEN

La fiebre de origen desconocido (FUO por sus siglas en inglés) supone un gran desafío para el personal médico ya que su abordaje implica una gran gama de diagnósticos diferenciales. Las principales causas son infecciosas, neoplásicas y reumatológicas, siendo las más frecuentes las causas infecciosas. Dentro de las causas reumatológicas, la artritis idiopática juvenil (JIA por sus siglas en inglés) representa la principal causa de FUO de origen reumatológico. Una variante infrecuente, pero altamente mortal, es la artritis idiopática juvenil sistémica.

Fisiopatológicamente, la JIA sistémica (sJIA por sus siglas en inglés) se caracteriza por activación de células del sistema inmune innato, siendo el papel de la respuesta inmune adaptativa, limitado en esta enfermedad. Dentro del espectro clínico, la fiebre, la artritis, la erupción cutánea y las linfadenopatías son las manifestaciones más comunes al diagnóstico. Como es de esperar, la sJIA es un diagnóstico de exclusión y el hallazgo clave es la combinación de fiebre con patrón cotidiano y artritis, sin embargo, son signos poco específicos y ameritará de un extenso ejercicio de diagnósticos diferenciales.

En cuanto al tratamiento, el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha permitido el desarrollo de terapias biológicas dirigidas que, según la evidencia y práctica actual, reducen la morbimortalidad de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Fiebre, artritis, autoinflamatorio, autoinmune.

ABSTRACT

Fever of unknown origin is a great challenge for physicians since its approach involves a wide range of differential diagnoses. The main causes are infectious, neoplastic and



rheumatological, with infectious causes being the most frequent. Within rheumatological causes, JIA represents the main cause of FEO of rheumatological origin. A rare but highly fatal variant is systemic juvenile idiopathic arthritis.

Pathophysiologically, sJIA is characterized by activation of cells of the innate immune system, with the role of the adaptive immune response being limited in this disease. Within the clinical spectrum fever, arthritis, skin rash, and lymphadenopathy are the most common manifestations at diagnosis. As expected, sJIA is a diagnosis of exclusion and the key finding is the combination of fever with a daily pattern and arthritis; however, these are not highly specific signs and will require an extensive exercise in differential diagnoses.

Regarding treatment, the understanding of the pathophysiology of the disease has allowed the development of targeted therapies that, according to the evidence and current practice, reduce the morbidity and mortality of the disease.

KEY WORDS: Fever, arthritis, autoinflammatory, autoimmune.

¹Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17468. Correo: yirlany.padilla.ure@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17351. Correo: allison.cascante@gmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17333. Correo: jariolaqu97@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fiebre de origen desconocido supone un gran desafío para el personal médico ya que su abordaje implica una gran gama de diagnósticos diferenciales. Se define como temperatura axilar mayor o igual a 37.8°C, en diversas ocasiones, por más de 3 semanas, en ausencia de diagnóstico tras 3 días de atención intrahospitalaria o tres visitas ambulatorias a los servicios de salud (1).

Las principales causas son infecciosas, neoplásicas y reumatológicas. En el estudio observacional descriptivo de Chien Y (2), se documentó que la causa infecciosa sigue siendo la más frecuente, seguido de malignidades, misceláneas y por último, enfermedades reumatológicas, siendo la AIJ la causa reumatológica más frecuente de FEO.

La sJIA es una forma de artritis de la edad pediátrica caracterizada por inflamación sistémica mediada por el sistema inmune innato y, por ende, considerada como una enfermedad autoinflamatoria poligénica (3,4).

Las características clínicas sistémicas predominantes, la marcada elevación de los marcadores inflamatorios y la ausencia de autoanticuerpos hacen que esta enfermedad sea muy diferente de las otras formas de artritis idiopática juvenil (4).

Clásicamente, la sJIA se caracteriza por fiebre y artritis, acompañado de al menos uno de los siguientes: erupción cutánea, linfadenopatía generalizada, hepatomegalia y/o esplenomegalia y serositis. Representa aproximadamente un 10-20% de todos los casos de artritis idiopática juvenil. Afecta típicamente hombres y mujeres en igual proporción y puede manifestarse a edades tan tempranas como un año o menores (3,4,5,6,7).

La patogénesis de esta enfermedad aún no está bien dilucidada, sin embargo, se sabe que la inflamación es desencadenada por activación del sistema inmune innato con producción aberrante de citoquinas proinflamatorias (3). Sin embargo, la sJIA puede progresar hacia una artritis afebril mediada por el sistema inmune adaptativo, poniendo evidencia el carácter bifásico de la progresión de la enfermedad, con una

ventana de oportunidad para establecer un tratamiento dirigido (7,8).

Esta forma de JIA es muy distintiva, sin embargo, difícil de diagnosticar debido a que la clínica suele confundirse con cuadros relativamente más comunes, como infecciones sistémicas o neoplasias. Además, no existen marcadores lo suficientemente sensibles o específicos para realizar el diagnóstico (6).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es desarrollar la epidemiología, aspectos fisiopatológicos, clínicos y de tratamiento de la sAIJ, con la finalidad de que el personal de salud que lo lea tenga mayores herramientas que le permitan reconocer esta patología que si bien es infrecuente, acarrea una muy alta morbimortalidad.

MÉTODO

Para la elaboración de este artículo, se consultaron diferentes bases de datos médicas, como PubMed, Clinical Key y UpToDate. Dentro de los criterios de inclusión y exclusión que se emplearon para la búsqueda se consideraron: el idioma, ya que se utilizaron solamente artículos en inglés y español; otro criterio fue que todas las bibliografías tuvieran una fecha de publicación no mayor a cinco años de antigüedad, a excepción del estudio de Chien Y y colaboradores, ya que es uno de los estudios descriptivos más recientes sobre la epidemiología de la fiebre de origen desconocido. Se realizó la búsqueda utilizando las siguientes palabras clave: “artritis idiopática juvenil sistémica” y “fiebre de origen desconocido” y descriptores secundarios como: “fisiopatología”, “inmunología”, “epidemiología”, “diagnóstico”, “diagnósticos diferenciales”, “enfermedad de Still” y “tratamiento”. En total, para la realización del artículo se utilizaron 17 fuentes

bibliográficas, las cuales pueden ser revisadas al final de la publicación.

EPIDEMIOLOGÍA

La FOD es una entidad clínica desafiante y altamente prevalente, con un amplio rango de diagnósticos diferenciales. A pesar de una extensa revisión en características clínicas, laboratorios e imágenes, una alta proporción se siguen clasificando como idiopáticas.

En países desarrollados, las principales causas son neoplásicas y reumatológicas, mientras que, en países en vías de desarrollo, la principal causa es la infecciosa (1,2).

Si bien la FOD no es una manifestación usual de enfermedades reumatológicas, aquellas que se manifiestan con FOD tienen a ser las mismas que cursan con artritis, como la AIJ, lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad de Still (1).

La AIJ es la causa más común de enfermedad reumatológica en la infancia, con una prevalencia estimada de 1-4 casos por cada 1000 niños. La sAIJ representa aproximadamente un 10-20% de los casos de AIJ (5).

Generalmente afecta a niños de entre 1-5 años y su prevalencia tiende a ser similar entre el sexo masculino y femenino (4,5).

Los niños con sAIJ pueden presentarse con un curso monocíclico, policíclico o crónico. Cerca de un 10-40% de los pacientes con sAIJ se presentan con curso monocíclico y casi la mitad presentan enfermedad crónica (4,9).

El síndrome de activación de macrófagos (MAS, por sus siglas en inglés) es la complicación potencialmente mortal más grave de la sJIA y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad, con una tasa de mortalidad que oscila entre el 10 % y el 30 %. La mayoría de los pacientes con sAIJ se

presentan con enfermedad polifásica o crónica y al menos un tercio de estos pacientes tuvieron al menos una crisis de MAS durante el curso de su enfermedad (4). En cuanto a la evolución natural de la enfermedad, previo al advenimiento de las terapias biológicas, más de un tercio de los niños con sAIJ desarrollaban daño articular permanente y hasta la mitad de ellos, ameritaba esteroides de manera prolongada, sin embargo, gracias a las terapias biológicas actualmente el pronóstico de estos pacientes ha mejorado de manera sustancial (10).

FISIOPATOLOGÍA

Pareciera que el rol de la respuesta inmune adaptativa es limitado en esta enfermedad, mientras que la activación del sistema inmune innato juega un papel esencial. Se caracteriza por la activación de células del sistema inmune innato y sobreproducción de citoquinas como IL-1 β , IL-8, IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (3,4,8).

Si bien se desconoce la causa exacta, se han asociado a su aparición, ciertos polimorfismos en el antígeno humano leucocitario (HLA por sus siglas en inglés), la IL-6 y 8, y en el factor inhibidor de macrófagos (MIF por sus siglas en inglés) (3,4).

Como potenciales desencadenantes se han asociado algunos virus, como el virus de la rubeola, paperas, echovirus 7, coxsackievirus, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, Parainfluenza, influenza, adenovirus, virus de hepatitis B y C y parvovirus B19. Tanto los polimorfismos, como el estímulo antigénico por los virus, provocan una activación del sistema inmune innato. Aumenta el número de macrófagos y neutrófilos, con aumento concomitante de marcadores inflamatorios, reflejando la

actividad anormal aumentada de estas células (3).

En el curso de la enfermedad se han observado cambios en el sistema inmune adaptativo y efectos de las IL-1 e IL-8 sobre la diferenciación y actividad de células T, sugiriendo que tanto la respuesta inmune innata como adaptativa, están vinculadas en la patogénesis de la enfermedad (3). Temprano en el curso de la enfermedad, la presentación clínica de la sJIA está dominada por "características autoinflamatorias" que se asemejan a un síndrome febril clásico, sin embargo, en casos de progresión de la enfermedad, puede presentarse artritis destructiva/agresiva, lo cual es una característica más típica de condiciones autoinmunes (7).

Durante la respuesta inmune innata, los receptores de reconocimiento de patrones (PRRs, por sus siglas en inglés) interactúan con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) y patrones moleculares a asociados al daño (DAMPs, por sus siglas en inglés) para inducir una respuesta inmunológica (3).

Muchos de estos DAMPs participan en la patogénesis de la sJIA. Estos patrones son reconocidos por diversos PRRs, como los Toll-Like receptors (TLR). La estimulación mediada por TLR está implicada en diversas enfermedades, como infecciones, enfermedades autoinmunes y malignidades. Los DAMPs interactúan con los TLRs como ligandos endógenos e inician una señal de transducción, induciendo respuestas inflamatorias (3).

Las interacciones entre diversos DAMPs y TLRs están implicadas en la patogénesis de condiciones inflamatorias estériles, como enfermedades reumatológicas y cáncer. En el caso particular de la sJIA se ha observado una activación desproporcionada de

monocitos y macrófagos, con una subsecuente señalización de TLR y sus ligandos, alterada (3).

La interacción entre las proteínas S100 y el TLR4, en el contexto de inflamación estéril o daño tisular es independiente de la presencia de PAMPs. Esta interacción induce la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α), transcripción de genes de citoquinas inflamatorias y regulación al alza de la expresión de IL-17 en células T CD8+. Se ha observado que en pacientes con sJIA, los niveles séricos de S100A8 y S100A9m están muy elevados, en comparación con pacientes con infección sistémica u otros tipos de JIA (3,4).

Además de las proteínas S100, el TLR4 interactúa con una proteína de unión al ADN liberada por células necróticas o dañadas, llamada HMGB1, la cual al unirse al TLR4 provoca una propagación de señales inflamatorias. Se ha observado que, en comparación con sujetos sanos, la concentración sérica de HMGB1 está elevada en pacientes con sJIA (3).

La IL-6, como una de las citoquinas proinflamatorias reguladas al alza en sJIA, tiene un rol importante en la inflamación sistémica, aumentando la respuesta inflamatoria inducida por los TLR, in vivo e in vitro (3). Esta interleucina se encuentra aumentada tanto en sangre periférica como en líquido sinovial de pacientes con sJIA. Esta interleucina juega un rol primordial en la activación endotelial, por ende, aumentando el reclutamiento de mononucleares a sitios de inflamación, contribuyendo a la inflamación crónica y amplificando la cascada inflamatoria (4).

Otra de las interleucinas que juega un papel esencial, es la IL-1. Se ha observado que el suero de pacientes con sAIJ induce la transcripción de genes de la inmunidad

innata como IL-1 β en células mononucleares de sangre periférica, consistente con la presencia de un perfil de expresión genética hiperproductora de IL-1. Con el uso de anakinra (Inhibidor del receptor de IL-1), se ha observado que, aunque no tengan este genotipo, responden de manera excelente, por lo que se ha hipotetizado que la producción aumentada de IL-1 involucra otras células diferentes a los monocitos, como, por ejemplo, células en el tejido sinovial (4,8,11).

EVOLUCIÓN NATURAL

El curso de la enfermedad es altamente variable y se han descrito 3 patrones del curso de la enfermedad (10):

- **Monofásico:** se presentan con sJIA activa, pero después de 4 a 6 meses, se vuelve completamente quiescente y no recurre.
- **Policíclico:** cursan con recurrencias de episodios agudos de sJIA, con periodos intercrisis largos (meses - años).
- **Persistente:** estos pacientes presentan un curso crónico de la enfermedad, ya sea como MAS recurrente y artritis progresiva y destructiva.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad generalmente se manifiesta entre los 1 y 5 años, pero en realidad podría ocurrir a cualquier edad antes de los 16 años (5,6).

Estos pacientes se pueden presentar con una variedad de signos y síntomas articulares y extraarticulares. La fiebre, la artritis (principalmente oligo o poliartrosis), la erupción cutánea y las linfadenopatías, son las manifestaciones más comunes al diagnóstico (6).

Manifestaciones articulares

Las artralgias son manifestaciones tempranas frecuentes, sin embargo, la artritis no siempre es tan evidente ni se encuentra presente desde el debut de la enfermedad. Cuando aparece, puede comprometer cualquier número de articulaciones, dentro de estas, las más frecuentemente afectadas son las muñecas, rodillas y tobillos, pero también puede haber compromiso de manos, cadera, columna cervical y articulación temporomandibular (4,6).

Manifestaciones extraarticulares

- **Fiebre:** la fiebre es usualmente el motivo de consulta. El hallazgo clave que sugiere este diagnóstico es el patrón de la fiebre, intermitente y diaria, conocida como fiebre cotidiana. Por el contrario, la fiebre persistente, sin retorno a la temperatura basal entre picos febriles, sugiere otro diagnóstico o, según el contexto, síndrome de activación macrofágica (4,5,6).
- **Brote cutáneo:** el brote cutáneo más frecuentemente observado consiste en lesiones redondeadas, maculares, rosado salmón, evanescentes y que generalmente se exacerban con la fiebre, el calor y el tacto. A diferencia de los exantemas virales, este brote suele desaparecer una vez que la temperatura corporal vuelve a su basal (4,6).
- **Síndrome de activación macrofágica (MAS por sus siglas en inglés):** es una complicación severa que puede ocurrir durante los primeros días a semanas del inicio de la enfermedad. Es necesario reconocerlo, ya que es una emergencia reumatológica que amenaza con la vida. Se caracteriza por fiebre persistente, brote cutáneo atípico, coagulopatía, leucopenia, anemia y trombocitopenia, así como hepatitis e hiperferritinemia

extrema con disminución paradójica de la VES por consumo de fibrinógeno (4,6). Está asociado con una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, también conocidas como “tormenta de citoquinas”. La sobreproducción de citoquinas da como resultado la proliferación de células T y macrófagos bien diferenciados, que pueden infiltrarse y ejercer actividad hemofagocítica en la médula ósea y múltiples órganos. Los niños con MAS a menudo se encuentran en mal estado general y pueden progresar rápidamente a inestabilidad hemodinámica, requiriendo manejo en unidades de cuidados intensivos (5,12).

- **Otros hallazgos:** algunos pacientes pueden manifestar hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías, así como pericarditis y otras formas de Serositis. Las linfadenopatías generalizadas están presentes hasta en un 25% de los pacientes al momento del debut. Son induradas y pueden alcanzar tamaños importantes, haciendo surgir la sospecha de enfermedades neoplásicas (5,6).
- **Otras manifestaciones:** derrame pleural, proteinosis alveolar, hipertensión pulmonar y dilatación de arterias coronarias, lo que de vez en cuando, puede confundir con enfermedad de Kawasaki (6).

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio más comunes en sAIJ incluyen una elevación marcada de la tasa de sedimentación de eritrocitos, elevación de la proteína C reactiva, neutrofilia y trombocitosis. La anemia normocítica normocrómica y los niveles elevados de ferritina y dímeros D son comunes. A diferencia de otras formas de

AIJ, los pacientes con sAIJ no tienen células T autorreactivas ni autoanticuerpos (4,5).

En la **tabla 1** se muestra un resumen de los principales hallazgos de laboratorio (6).

Tabla 1. Principales hallazgos de laboratorio en sAIJ				
				
<ul style="list-style-type: none"> Leucocitosis con predominio de neutrófilos y anemia normocítica normocrómica Trombocitosis reactiva, sin embargo, un descenso súbito de plaquetas y glóbulos rojos debe alertar sobre el posible desarrollo de un MAS 	<ul style="list-style-type: none"> La velocidad de eritrosedimentación en la enfermedad se eleva típicamente a cifras mayores de 100mm/h. Hiperferritinemia 	Aumento discreto de transaminasas, hipoalbuminemia y globulinas	El análisis general de orina en pacientes con sJIA es normal, por lo que anomalías en este (hematuria, proteinuria), debe levantar sospecha de otros diagnósticos, como LES o vasculitis sistémica	Los anticuerpos antinucleares y el factor reumatoide son casi siempre negativos en este contexto y su positividad debe alertar sobre otros diagnósticos diferenciales. Por ejemplo, un FR positivo puede asociarse a JIA poliarticular FR-positiva
Fuente: elaboración propia de los autores.				

DIAGNÓSTICO

Es un diagnóstico de exclusión. El hallazgo clave es la combinación de fiebre diaria intermitente mayor a 38.5°C por al menos 3 días consecutivos (patrón cotidiano), artritis y al menos uno de los siguientes criterios: brote cutáneo evanescente, linfadenopatías generalizadas, hepatomegalia/esplenomegalia o serositis. La fiebre debe estar presente por al menos 2 semanas y la artritis por al menos 6 semanas (4,5,6).

En vista de que el principal motivo de consulta es a fiebre, se debe realizar de manera inicial un trabajo diagnóstico sindrómico, dirigido al abordaje de fiebre de origen desconocido. En este abordaje debe descartarse infección, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidad (6).

Enfermedad de Still

Un punto importante que tratar es el hecho de que el diagnóstico de novo de sJIA no puede realizarse en mayores de 16 años, ya que después de esta edad, existe una entidad clínica casi idéntica conocida como la enfermedad de Still del adulto (AOSD por sus siglas en inglés). En aquellos pacientes diagnosticados antes de los 16 años y cuya sintomatología persiste después de esta edad, se sigue denominando sJIA (6,13).

Diagnósticos diferenciales

Los principales diagnósticos diferenciales son la artritis viral o postinfecciosa, otras enfermedades reumatológicas o autoinflamatorias, malignidad y malaria (6). Las principales causas infecciosas que deben descartarse son: endocarditis, osteomielitis, infecciones virales,

enfermedad por arañazo de gato, brucelosis, micoplasma y enfermedad de Lyme (5).

PRONÓSTICO

En el pasado, aproximadamente uno de cada 3 niños con sJIA desarrollaba daño articular permanente y más de la mitad requerían terapia con glucocorticoides inclusive por años. Sin embargo, con el advenimiento de terapias biológicas como los anticuerpos monoclonales anti-IL6R, anti-IL1 β y antagonistas del receptor de IL-1, el pronóstico ha mejorado dramáticamente (10).

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es lograr el control de la inflamación activa y prevenir las complicaciones y comorbilidades relacionadas a la enfermedad (5).

Un mayor entendimiento del papel de las citoquinas en la fisiopatología de esta enfermedad ha permitido el desarrollo de diversos enfoques terapéuticos. De hecho, se han observado resultados satisfactorios con los inhibidores de la interleucina-1 (IL-1) y la interleucina-6 (IL-6), tanto en ensayos clínicos como en la vida real. Próximamente estarán disponibles otros medicamentos que actúan a nivel de citoquinas, aumentando así el arsenal terapéutico (4).

En general, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs por sus siglas en inglés), como monoterapia son suficientes para algunos niños con enfermedad leve (4). El tratamiento tradicional para pacientes en quienes falla la monoterapia con NSAIDs, consiste en glucocorticoides junto con metotrexato, un medicamento de la categoría de medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD por sus siglas en inglés). El problema de esta terapia son los efectos secundarios a

largo plazo en el caso de los glucocorticoides, y el efecto pobre del metotrexato en evitar las consecuencias agresivas y discapacitantes de la enfermedad (5,14).

El panorama para el manejo de AIJs ha evolucionado radicalmente en las últimas 2 décadas desde una gran dependencia de los corticosteroides hasta la introducción temprana de bDMARD contra IL-1 e IL-6 para terapia dirigida con uso mínimo o nulo de corticosteroides (11,15,16).

Los DMARDs biológicos, como los inhibidores de la IL-1 o IL-6 se están usando cada vez con más frecuencia, como segunda línea de terapia, en caso de falla de respuesta a la monoterapia con NSAIDs (7,14).

El ankinra, por ejemplo, se ha usado por más de 10 años en pacientes con sAIJ. La evidencia publicada sobre el uso de anakinra, sugiere que existe una ventana de oportunidad en donde los pacientes responden mejor a la inhibición de la IL-1, evidenciado por el hecho de que logran una rápida inactivación de su enfermedad (17).

La **figura 1** representa el esquema de tratamiento de la sAIJ, según las guías americanas de reumatología.

Enfermedad leve a moderada

Los NSAIDs son la terapia de primera línea en caso de enfermedad leve-moderada (síntomas no discapacitantes, sin evidencia de MAS) (4,5,14).

La terapia adicional está indicada en niños que desarrollan o continúan teniendo síntomas significativos a pesar del uso de NSAIDs (fiebre alta persistente, brote cutáneo, artritis, serositis) (4,14).

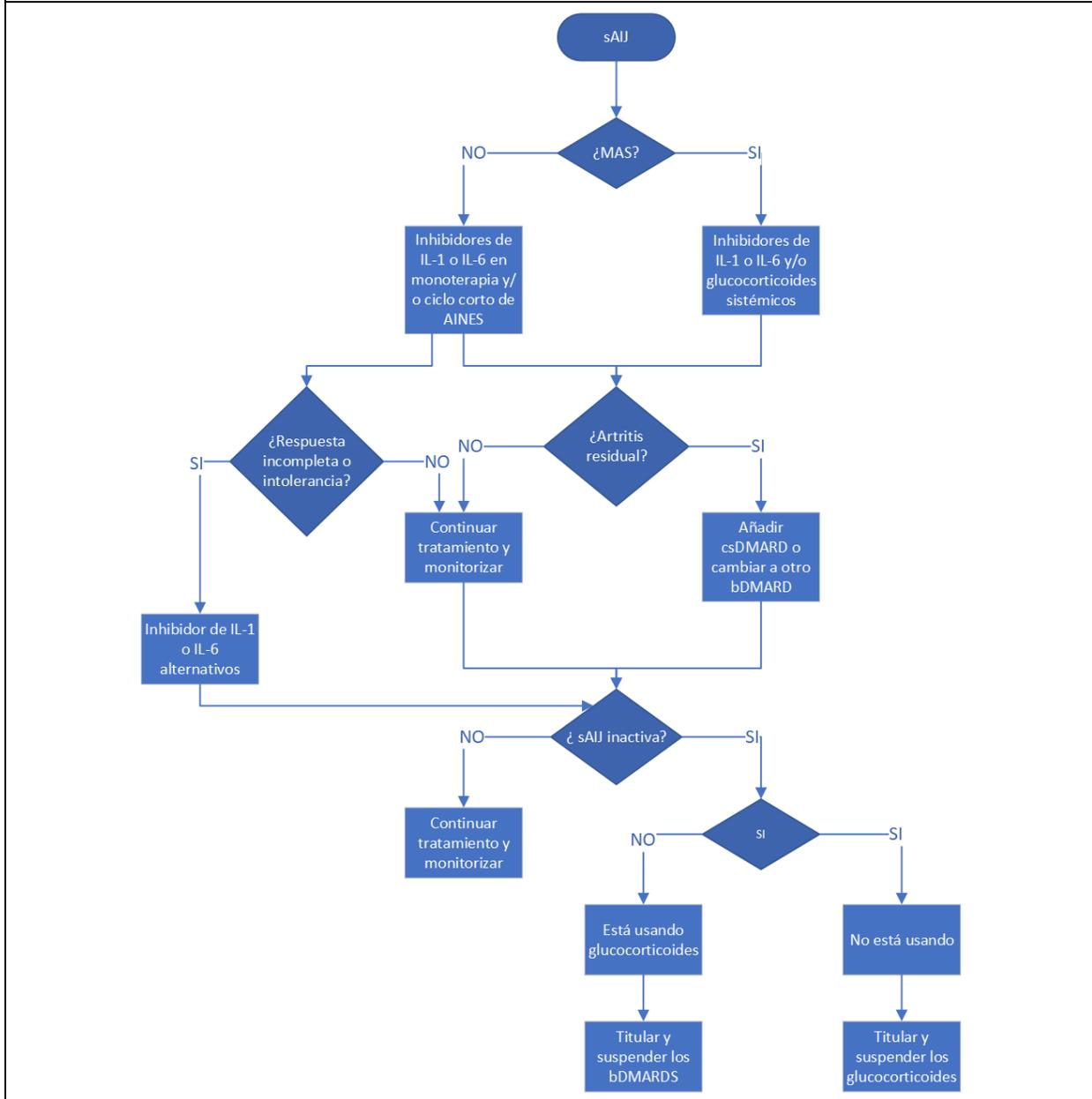
Enfermedad moderada a severa

Para pacientes quienes inicialmente se manifiestan con manifestaciones sistémicas

severas como serositis, MAS, poliartritis moderada-severa o fiebre alta con poca respuesta a NSAIDs, se sugiere iniciar con un DMARD biológico que inhiba la IL-1 o la IL-6 (4,14).

En aquellos pacientes con síntomas relativamente más severos o en quienes se sospeche MAS, se deberá iniciar terapia dual con glucocorticoides y DMARDs biológicos (4,14).

Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la sAIJ, según la Academia Americana de Reumatología



Abreviaturas. sAIJ, artritis idiopática juvenil sistémica; MAS, síndrome de activación de macrófagos; IL, interleuquina; AINES, antiinflamatorios no esteroideos; bDMARDs, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos.

Fuente: Academia Americana de Reumatología. Modificado de Onel KB, et al (2022).

CONCLUSIONES

La FOD es una entidad que abarca múltiples diagnósticos diferenciales, de los cuáles los principales son de causa infecciosa. Si bien las causas reumatológicas no son las más comunes, abarcan patologías potencialmente mortales, dentro de las que se encuentra, como causa reumatológica más frecuente, la sAIJ.

El principal elemento al abordar estos casos es una historia clínica minuciosa y detallada. Los elementos claves que hacen sospechar de sAIJ son la fiebre de patrón cotidiano y las artralgias, que en conjunto con otras características clínicas y de laboratorio, permiten realizar el diagnóstico de exclusión.

En cuanto al tratamiento, lo más relevante durante los últimos años es la tendencia a ahorrar esteroides y usar terapias biológicas modificadoras de la enfermedad.

Un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad ha permitido no solo comprender las características clínicas, sino también modificar el curso de la enfermedad mediante terapias dirigidas.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda siempre ante el abordaje de pacientes con FOU, una anamnesis minuciosa y dirigida, ya que se ha demostrado que permite, en una gran parte de los casos, determinar la esclarecer la etiología de estos cuadros.
2. Si bien es infrecuente, la sAIJ es una causa potencialmente mortal de FOD. Por lo que se recomienda mantener actualizados los conocimientos médicos respecto a la epidemiología y presentación clínica de estos casos.
3. El entendimiento de la fisiopatología de la sAIJ ha permitido avanzar de manera exitosa hacia intervenciones

terapéuticas que mejoran la sobrevida y disminuyen las morbilidades relacionadas a la enfermedad. Lo anterior hace hincapié en la importancia de realizar investigación científica, con el objetivo de mejorar el panorama de aquellos pacientes con enfermedades poco conocidas o elucidadas.

REFERENCIAS

1. Santana LF, Rodrigues Mde, Silva MP, Brito RJ, Nicacio JM, Duarte RM, et al. Fever of unknown origin – a literature review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019;65(8):1109–15.
2. Chien Y-L, Huang F-L, Huang C-M, Chen P-Y. Clinical approach to fever of unknown origin in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2017;50(6):893–8.
3. Jung J-Y, Kim J-W, Suh C-H, Kim H-A. Roles of interactions between toll-like receptors and their endogenous ligands in the pathogenesis of systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset still's disease. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
4. Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New in-sights into pathogenesis and cytokine directed therapies. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(4):505–16.
5. Lee JJY, Schneider R. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Clinics of North America*. 2018;65(4):691–709.
6. Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Clinical manifestations and diagnosis. In: UpToDate, Klein-Gitelman M (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesado el 06 de junio, 2022)
7. Kessel C, Hedrich CM, Foell D. Innately adaptive or truly autoimmune: Is there something unique about systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(2):210–9.
8. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: From aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19(1).
9. Sağ E, Uzunoğlu B, Bal F, Sönmez HE, Demir S, Bilginer Y, et al. Systemic onset juvenile idiopathic arthritis: A single center experience. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2019;61(6):852.

10. Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Course, prognosis and complications. In: UpToDate, Klein-Gitelman M (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesado el 06 de junio, 2022)
11. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Therapeutic approaches for oligoarthritis, temporomandibular joint arthritis, and systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(4):553–69.
12. Yasin S, Schulert GS. Systemic juvenile idiopathic arthritis and macrophage activation syndrome: Update on pathogenesis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(5):514–20.
13. Tomaras S, Goetzke CC, Kallinich T, Feist E. Adult-onset still's disease: Clinical aspects and therapeutic approach. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(4):733.
14. Kimura Y. Systemic juvenile idiopathic arthritis: Treatment. In: UpToDate, Klein-Gitelman M (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesado el 06 de junio, 2022)
15. Onel K, Rumsey DG, Shenoi S. Juvenile idiopathic arthritis treatment updates. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2021;47(4):545–63.
16. Bielak M, Husmann E, Weyandt N, Haas J-P, Hügler B, Horneff G, et al. IL-6 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis – achievement of inactive disease and remission (data from the German aid-registry). *Pediatric Rheumatology*. 2018;16(1).
17. Mejbri M, Theodoropoulou K, Hofer M, Cimaz R. Interleukin-1 blockade in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Drugs*. 2020;22(3):251–62.