



Medicina humana

Inmunoalergias
“Enfermedades
autoinflamatorias”
8vo Semestre (Segundo Parcial)

Doctor Saúl Peraza Marín

Alumna Citlali Guadalupe Pérez Morales

Enfermedades autoinflamatorias

Introducción

Las enfermedades autoinflamatorias engloban un conjunto de enfermedades poco frecuentes que se caracterizan por la presencia de episodios inflamatorios agudos y recurrentes. Se han identificado más de 30 defectos genéticos y moleculares responsables de estas enfermedades en diferentes genes relacionados con la respuesta inmune innata y la inflamación. Estos desórdenes están mediados por una continua sobreproducción y liberación de mediadores proinflamatorios, especialmente la interleucina-1-beta. Las enfermedades más frecuentes son la fiebre mediterránea familiar, el síndrome asociado al receptor del TNF (TRAPS), la deficiencia de mevalonatinasa/síndrome de hiper-IgD (MKD/HIDS) y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). Sus características clínicas son muy variables. Frecuentemente incluyen fiebre, erupciones cutáneas, compromiso de serosas y elevación de reactantes de fase aguda (RFA), hay una gran variabilidad que incluye vasculopatías, enteropatías y alteraciones neurológicas.

Definición

Las enfermedades autoinflamatorias forman un grupo de inmunodeficiencias primarias que se caracterizan por crisis inflamatorias generalizadas y recurrentes o persistentes, en ausencia de etiología infecciosa, autoinmune y neoplásica.

A diferencia de las enfermedades autoinmunes, no se asocian a una respuesta celular T con antígenos definidos, ni a altos títulos de anticuerpos; pero la agrupación de estas enfermedades probablemente está relacionada con sistema inmune innato.

Fiebre mediterránea familiar

La FMF es la más frecuente de las EAI, considerada la forma prototípica de este grupo de enfermedades. Los individuos con FMF sufren de episodios autolimitados de corta duración (12 a 72 horas) caracterizados por fiebre, dolor abdominal peritonítico y/o dolor torácico pleurítico. Ocasionalmente también pueden mostrar

artralgia o artritis, esplenomegalia, orquitis, erupciones cutáneas (como el eritema erisipelatoide), y raramente vasculitis. La enfermedad se asocia a mutaciones en el gen MEFV que codifica a la proteína pirina, involucrada en la regulación de la inflamación y la apoptosis. Si bien es considerada una enfermedad de herencia recesiva, se han descrito pacientes con mutaciones en un solo alelo, dando origen a una hipótesis de dosis génica en la patogénesis de la enfermedad. La notable respuesta a la administración continua de colchicina es una clave diagnóstica.

TRAPS

TRAPS (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome) es un desorden autosómico dominante causado por mutaciones en el gen TNFRSF1A que codifica al receptor tipo 1 (p55) del FNT. Los individuos afectados muestran episodios de 5 días a varias semanas de duración, durante los que experimentan fiebre, mialgia, inflamación periorbitaria, conjuntivitis, cefalea y dolor abdominal y/o torácico. Eventualmente también pueden manifestar dolor escrotal, erupción cutánea macular o serpiginosa, adenomegalias y artritis de grandes articulaciones. Los intervalos libres tienen una duración variable. Los individuos que portan mutaciones relacionadas con sustituciones en los dominios ricos en cisteína de la proteína tienen una mayor penetrancia y un fenotipo más agresivo que los otros pacientes con TRAPS. La variante R92Q (la más frecuente) está asociada con un comienzo tardío y una enfermedad leve, a veces similar al síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis).

Deficiencia de mevalonatinasa (hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica)

La deficiencia de mevalonatinasa es una condición autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la mevalonatinasa, que lleva a la deficiencia de la enzima, involucrada en la vía de la síntesis de isoprenoides. La gravedad clínica depende de la actividad residual de la enzima. La enfermedad usualmente se manifiesta en los primeros meses de vida con ataques febriles caracterizados por comienzo abrupto, adenomegalias cervicales dolorosas y dolor abdominal con vómitos y diarrea. En ocasiones, los individuos afectados manifiestan cefaleas,

irritabilidad, erupción cutánea eritematosa o urticariforme, hepatomegalia, esplenomegalia o estomatitis aftosa. Los ataques habitualmente duran entre 4 y 7 días y pueden ser precipitados por vacunaciones, traumatismos físicos o estrés. Los niveles de ácido mevalónico urinario suelen estar elevados durante las crisis pero normales entre ellas. La inmunoglobulina IgA sérica se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes, mientras que la IgD puede estar elevada o normal. La actividad enzimática disminuida de la MVK es una clave para el diagnóstico, pero su determinación se limita a laboratorios especializados. En muchas ocasiones los individuos con MKD sufren de hipogamaglobulinemia e infecciones de vías aéreas superiores, pero la ocurrencia de amiloidosis es rara.

Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)

Los CAPS o criopirinopatías incluyen a un grupo de diferentes enfermedades autoinflamatorias con un defecto genético común. El síndrome crónico infantil, neurológico, cutáneo, y articular, el síndrome de Muckle y Wells y el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío son condiciones autosómicas dominantes que representan expresiones fenotípicas particulares dentro de un mismo continuo clínico, siendo el síndrome CINCA su forma más grave y el síndrome FCAS la expresión más leve. Mutaciones en el gen NLRP3, que codifica la proteína criopirina, son la causa de estos síndromes clínicos. Las características comunes al espectro CAPS incluyen fiebre, erupción cutánea urticariforme, conjuntivitis, artralgia o artritis y mialgia. La exposición generalizada al frío puede desencadenar los ataques, especialmente en pacientes con FCAS. Los individuos con CINCA presentan un comienzo muy temprano (muchas veces neonatal) y desarrollan un curso grave con artropatía hipertrófica deformante en rodillas frecuentemente invalidante, dismorfia facial, baja talla, meningitis crónica que lleva a atrofia cerebral, pérdida visual y auditiva progresivas y retraso madurativo.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de las EAI debe estar guiado por el reconocimiento de signos clínicos, presencia de RFA, patrón de herencia, edad de comienzo y origen étnico. Existen sets de criterios diagnósticos para diferentes EAI y scores para definir la

probabilidad de enfermedad monogénica. Las técnicas utilizadas incluyen las secuenciaciones Sanger y las de nueva generación, y se han definido recomendaciones estandarizadas para la indicación, estrategia. En definitiva, el diagnóstico de las EAI es fundamentalmente clínico, en muchos casos confirmado por hallazgos genéticos.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las EAI son prevenir las crisis agudas, reducir la inflamación crónica y prevenir la amiloidosis y otras secuelas o daño orgánico que llevan a la pérdida de calidad de vida. La colchicina como agente profiláctico en FMF reduce (o anula) la recurrencia de ataques y el riesgo de amiloidosis. El uso de esteroides sistémicos puede ser efectivo en el manejo de pacientes con TRAPS, MVK y síndrome de Blau, pero su uso continuo lleva a toxicidad inaceptable. Los agentes biológicos tienen un importante rol en el tratamiento de las EAI, demostrando efectividad en la mayoría de los casos. Las terapias bloqueantes de IL-1 (anakinra, canakinumab y rilonacept) son muy útiles en el manejo de CAPS, DIRA, TRAPS, MKD y FMF refractaria³². El uso de terapias inhibitoras de FNT o de IL-6 puede ser útil en el manejo de pacientes refractarios. Finalmente, los inhibidores de cinasas Janus 1/2 (baricitinib o ruxolitinib) tienen un lugar en el tratamiento de las interferonopatías.

Bibliografías

- Peñaranda, E., Spinel, N., Rondon, F., Millán, A y Gamarra, A. (2010). Enfermedades autoinflamatorias. Revista colombiana de reumatología, vol. 17. Pp. 86-95.
- Russo, R., Katsicas, M. (2016). Enfermedades autoinflamatorias. Medicina de buenos aires, vol. 76, pp. 166-172.
- Llobet, M., Moure, J. (2019). Diagnóstico y manejo de las enfermedades autoinflamatorias en pediatría. Asociación española de pediatría, vol. 2, pp. 453-469.

- González, A., Patier, J. y Ortego, N. (2016). Enfermedades autoinflamatorias en el adulto. Características e implicaciones pronósticas. Revista clínica española, vol. 2, pp. 1-9.
- Rodríguez, L., Leiro, V. Olivares, L. (2017). Enfermedades autoinflamatorias con manifestaciones cutáneas. Mediagraphic, vol. 45, pp. 94-100.