



24-4-2021

Enfermedades autoinflamatorias

Inmunoalergias

Dr. Saúl Peraza Marín

Medicina humana

Octavo semestre

Segundo parcial

Contenido

INTRODUCCIÓN	2
DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN.....	2
Epidemiología.....	2
Clasificación.....	2
Fisiopatología	3
FMF (Fiebre Mediterránea Familiar FMF).....	3
TRAPS (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome)	4
HIDS (Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica).....	5
CONCLUSIÓN	5
Bibliografía	5

INTRODUCCIÓN

Son patologías raras, causadas por mutaciones en genes reguladores de la respuesta inmune innata en ausencia de patógenos, autoanticuerpos circulantes o linfocitos y 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 (FMF), el síndrome asociado al receptor del TNF α (TRAPS), la deficiencia de mevalonatinasa/síndrome de hiper-IgD (MKD/HIDS) y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). Típicamente se inician en la infancia con episodios inflamatorios estériles y por episodios recurrentes frecuentes de fiebre, erupciones cutáneas, compromiso de serosas y elevación de reactantes de fase aguda (RFA), pero debemos tener en cuenta una gran variabilidad que incluyen vasculopatías, enteropatías y alteraciones neurológicas.

DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica fue propuesto en 1999 por el Dr. Kastner, del National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), de enfermedades con manifestaciones clínicas y bases fisiopatológicas similares de episodios febriles e inflamatorios recurrentes.

Epidemiología

Entidades poco frecuentes y su incidencia depende de la distribución del gen involucrado en determinadas poblaciones. La enfermedad autosómica recesiva más frecuente de este nuevo grupo es la FMF (hasta 1 en 25), y predomina en población del área mediterránea oriental (turcos, judíos no Ashkenazi, árabes y armenios). Entre aquellas con herencia autosómica dominante, la más frecuente es TRAPS (Hernández, 2012).

Clasificación

Para clasificar estas enfermedades lo haremos por criterio de la periodicidad o persistencia del proceso inflamatorio subyacente, diferenciando claramente 2 grandes grupos: los síndromes hereditarios de fiebre periódica y las enfermedades autoinflamatorias hereditarias persistentes (Aróstegui, 2011).

Síndromes hereditarios de fiebre periódica	Fiebre mediterránea familiar-FMF Síndrome periódico asociado al receptor del TNF-TRAPS		Gen <i>MEFV</i> -AR Gen <i>TNFRSF1A</i> -AD
Enfermedades autoinflamatorias persistentes	Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica-HIDS Criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)	Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío-FCAS Síndrome de Muckle-Wells Síndrome CINCA-NOMID Síndrome de Blau Sarcoidosis de inicio precoz	Gen <i>MVK</i> -AR Gen <i>NLRP3</i> (<i>C1A51</i>)-AD
	Artritis Granulomatosa Pediátrica Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné quístico-PAPA		Gen <i>NOD2</i> -AD Gen <i>CD2BP1</i> -AD

Fisiopatología

Existe una hiperinflamación sistémica por disregulación del sistema inmunitario innato. Los efectores de la respuesta inmunitaria innata involucran células que ejercen su efecto mediante la inflamación, estas células tienen receptores denominados PRR (receptores de reconocimiento de patrones) del cual existen 4 y el más relevante será NLR (NOD-like receptors), receptores citoplasmáticos que reconocen o DAMPs (patrones moleculares asociados a daño celular) de los NLR se han identificado 23 tipos de NLR, entre ellos el NLRP3. Cuando el NLRP3 reconoce una molécula indicativa de daño celular (DAMP), se activa y se une a la proteína adaptadora ASC y a la proteína Caspasa1 (Rodríguez, 2017). Estas tres proteínas ensambladas (NLRP3 + ASC + Caspasa1) constituyen un complejo macromolecular denominado inflamosoma, este es un activador esencial para la respuesta innata y así activar una de las siguientes vías:

- Caspasa1 y secreción de IL proinflamatorias (IL-1B, IL-18).
- Activación de la vía inflamatoria NFκB (Factor Nuclear Kappa-Beta).
- Estimulación de la apoptosis celular.

FMF (Fiebre Mediterránea Familiar FMF)

Es una enfermedad autosómica recesiva que afecta primordialmente grupos étnicos del área del Mediterráneo. Se describió como entidad en 1945. Se inicia habitualmente antes de los cinco años con fiebre alta, duran entre horas 3 a 4 días. La frecuencia es muy amplia y puede variar entre semanal a una crisis cada varios años y serositis con inflamación aguda importante.

Las serositis más frecuentes encontramos la peritonitis y pleuritis y aquí puede haber confusión con un cuadro de apendicitis, en cuestión de la piel se manifiestan lesiones tipo erisipela, habitualmente en relación con artritis de extremidades

inferiores, podemos encontrar sinovitis que habitualmente compromete pocas articulaciones y no deja secuelas articulares y también se manifiesta de manera menos frecuente vasculitis, orquitis, meningitis aséptica y mialgias y en el caso de hallazgo de proteinuria esto sugiere amiloidosis (complicación más importante y potencialmente letal) (Hernández, 2012).

Criterios diagnósticos de tel-ashomer para el diagnóstico de fmf

Criterios mayores.

- Episodios de fiebre recurrente con peritonitis, pleuritis o sinovitis.
- Amiloidosis de tipo AA (sin factores predisponentes).
- Respuesta favorable a dosis de colchicina diaria

Criterios menores.

- Episodios febriles recurrentes.
- Eritema tipo erisipela.
- Historia familiar de FMF en pariente de 1 grado

Diagnóstico definitivo

- 2 criterios mayores o 1 mayor y 2 menores

Probable

- 1 criterio mayor y 1 menor

TRAPS (Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome)

Causado por mutaciones en el gen TNFRSF1A que codifica al receptor tipo 1 (p55) del FNT3

Los individuos afectados muestran episodios de 5 días a varias semanas de duración, de fiebre, mialgia, inflamación periorbitaria, conjuntivitis, cefalea y dolor abdominal y torácico. También pueden manifestar dolor escrotal, erupción cutánea macular o serpiginosa, adenomegalias y artritis de grandes articulaciones. Los pacientes que portan mutaciones relacionadas con sustituciones en los dominios

ricos en cisteína de la proteína tienen una mayor penetrancia y un fenotipo más agresivo.

La variante R92Q está asociada con un comienzo tardío y es la más frecuente, muestran una enfermedad leve, a veces similar al síndrome PFAPA. En estos casos la amiloidosis se desarrolla en hasta un 25% de los pacientes no tratados, especialmente en aquellos con mutaciones relacionadas con sustituciones en dominios ricos en cisteína. (Russo, 2016).

HIDS (Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica)

Síndrome de fiebre recurrente, con un patrón de herencia recesiva, que fue descrito como una entidad clínica independiente en 1984 por un grupo holandés, razón por la cual también se conoce como fiebre holandesa (Aróstegui J. I., 2007).

Clínicamente los episodios inflamatorios se caracterizan por fiebre recurrente, acompañada de adenopatías y manifestaciones cutáneas, digestivas y articulares principalmente. El patrón de la fiebre recurrente presenta un incremento rápido de la temperatura corporal, la fiebre se mantiene durante el proceso inflamatorio para disminuir lentamente con escalofríos predecesores, adenopatías (98%) fácilmente palpables en la región laterocervical, unilaterales o bilaterales, dolorosas a la palpación, exantema eritematoso y maculopapular (85), aparición de náuseas y vómitos (88%), dolor abdominal (83%) y diarrea (68%).

CONCLUSIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas son un grupo de entidades caracterizadas por la presencia episodios inflamatorios sistémicos, recurrentes o persistentes, que aparecen en ausencia de etiología infecciosa, neoplásica o autoinmunitaria. Todas ellas tienen en común una alteración de la inmunidad innata a nivel del inflammasoma.

Bibliografía

Aróstegui, J. I. (2007). Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. Síndromes hereditarios de fiebre periódica. *Elsevier*, 267-277.

Aróstegui, J. I. (2011). Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatología Clínica*, 5-50.

Hernández, S. (2012). Enfermedades auto inflamatorias (EAI) en pediatría. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 473-483.

Rodríguez, L. L. (2017). Enfermedades autoinflamatorias con manifestaciones cutáneas. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, 94-100.

Russo, R. &. (2016). ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS. *Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan*, 166-172.