



NOMBRE DEL CATEDRATICO: DR. SAUL PERAZA MARIN

NOMBRE DE LA ALUMNA: LAURA DILERY CRUZ DIAZ

MATERIA: INMUNOALERGIAS

TEMA: MONGRAFIA ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

UNIDAD: TERCERA UNIDAD

GRADO Y GRUPO: 8° "A"

FECHA DE ENTREGA: 28-NOVIEMBRE-2021



INTRODUCCIÓN

La fiebre es un síntoma muy frecuente en pediatría y causante de alarma en los padres. Generalmente las causas son cuadros virales autolimitados. Sin embargo, cuando el síntoma se hace frecuente y en especial si se repite, las alternativas etiológicas son de diagnóstico más complejo. Desde hace ya más de una década, se ha descrito un nuevo grupo de enfermedades: los síndromes autoinflamatorios.

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

En general, este grupo de IDP no presenta una predisposición aumentada a las infecciones ni a fenómenos de autoinmunidad, pero, como veremos, en algunas de ellas pueden formar parte de sus manifestaciones.

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica (EAIS) fue propuesto en 1999 por el doctor Kastner^{3,4} para agrupar unas enfermedades poco frecuentes con manifestaciones clínicas similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes) y se estableció la ausencia de autoanticuerpos a títulos elevados o células T específicas de antígenos propios para diferenciarlas de las enfermedades autoinmunes. Desde su definición, el número de enfermedades autoinflamatorias hereditarias ha ido aumentando progresivamente, debido a un mayor conocimiento del sistema inmune y a los avances en genética.

Históricamente las EAI se referían solo a los síndromes de fiebre periódica como la fiebre mediterránea familiar (FMF) y al síndrome periódico asociado al receptor del TNF (TRAPS). Posteriormente se incluyeron el síndrome de fiebre periódica con hiper IgD (HIDS) y los síndromes asociados a la criopirina (CAPS), las artritis granulomatosas pediátricas y otras enfermedades con manifestaciones cutáneas importantes como el déficit del antagonista del receptor de la IL-36 (DITRA) y el síndrome de pioderma gangrenoso y acné (PAPA). Más recientemente, en 2012-2014, se han incluido entidades que asocian hipogammaglobulinemia y

autoinmunidad como el PLAID (PLCG2- associated antibody deficiency and immune dysregulation) y el déficit de ADA2 (DADA).

Cabe destacar la baja prevalencia en general de estas alteraciones. La más frecuente de todas es la fiebre mediterránea familiar en población con ascendencia turca, judía, armenia y árabe. En Turquía se ha descrito una prevalencia de 0,0027 a 0,82 % y en Arabia de 1/25. El TRAPS es la más frecuente dentro de las de herencia autosómica dominante: se han descrito algunas familias y aproximadamente 200 casos esporádicos. El grupo de las enfermedades por criopirinas alcanza alrededor de 200 casos reportados para cada una en el mundo.

A pesar de la baja frecuencia descrita, la intensidad y alta recurrencia de los síntomas afectan en forma muy importante la calidad de vida de los pacientes. Por la misma razón de esta baja prevalencia, no es habitual su sospecha y frecuentemente los pacientes son sometidos a múltiples estudios para aproximarse al diagnóstico.

ETIOPATOGENIA

Las EAI son enfermedades genéticas debidas fundamentalmente a una disfunción del sistema inflamatorio por desregulación del sistema inmune innato. Debemos diferenciarlas de las enfermedades autoinmunes, en las que el sistema inmune adaptativo es el responsable del proceso inflamatorio.

Los desórdenes autoinflamatorios resultan de una desregulación de los mecanismos fisiológicos de respuesta frente a señales de peligro endógenas o exógenas, que llevan a respuestas inflamatorias anormalmente incrementadas y mediadas por células (neutrófilos, monocitos) y moléculas propias del sistema inmune innato como la interleucina 1-beta (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral (FNT).

Diversas mutaciones que afectan a receptores de reconocimiento de patrones (RRP) intracitoplasmáticos (tales como los componentes del inflamasoma) y sus

reguladores, originan una función incrementada de estos receptores o la pérdida de un regulador negativo. En todos los casos existe una actividad exagerada de las citocinas proinflamatorias.

Estas enfermedades son hereditarias y presentan un típico patrón mendeliano, consecuencia de mutaciones que afectan a genes codificantes para proteínas implicadas directamente con la inflamación y su regulación.

Este defecto en los genes hace que cambie su función y lleva a producir proteínas anormales, las cuáles alteran la respuesta inflamatoria del cuerpo, descontrolándola. En consecuencia se produce fiebre, en general asociada a otras manifestaciones tales como inflamación de las articulaciones, rash o manchas en la piel, ojo rojo, serositis (derrame pericárdico o pleural), durante un período limitado. Los episodios de inflamación son recurrentes durante años. La frecuencia o posibilidad de aparición de estas enfermedades es baja. No son enfermedades contagiosas.

CLASIFICACIÓN

Actualmente podemos distinguir tres grandes grupos:

- Síndromes relacionados con el inflamosoma, que son los más frecuentes. El inflamasoma es un complejo citosólico multiproteico que, una vez ensamblado, tiene por objetivo generar la forma activa de caspasa-1 y esta a su vez genera la forma activa de las citocinas inflamatorias IL-1 β , IL-18 e IL-33. Los síndromes relacionados con el inflamosoma incluyen la FMF, el síndrome de HIDS y los síndromes CAPS. En ellos, la interleucina-1 tiene un papel central y su bloqueo será crucial para el tratamiento.
- Interferonopatías. Las interferonopatías comprenden un grupo diferenciado en las últimas clasificaciones. Se trata de un grupo en expansión caracterizadas por la alteración del control homeostático de las respuestas mediadas por interferón (IFN), como el síndrome de Aicardi-Goutieres.

- Síndromes no relacionados con el inflamósoma. Aunque el inflamósoma representa el mayor avance en el conocimiento actual de la inmunidad innata y de las enfermedades autoinflamatorias, actualmente se han descrito otros trastornos del sistema inmune innato, como alteraciones en el control de TNF (en TRAPS), IL-1 (DIRA, PLAID), IL-8 (DITRA), IL-6 (CANDLE), desórdenes en la activación del NF- κ B (síndrome de Blau y querubismo) y en la activación de los macrófagos (querubismo).

MANIFESTACIONES CLINICAS

La presentación clínica común son episodios de crisis de inflamación intermitentes con manifestaciones generales y locales. Los síntomas generales son fiebre y elevación de reactantes de fase aguda. Los compromisos locales afectan principalmente 3 áreas: abdomen, piel y sistema músculo esquelético.

En general son enfermedades de inicio en la infancia, pero en algunas ocasiones alcanzan la edad adulta debido al retraso diagnóstico.

Las enfermedades autoinflamatorias más frecuentes se asocian a fiebre periódica, aunque es posible padecer una enfermedad autoinflamatoria sin fiebre, en la que predominen otros síntomas como artritis, vasculitis, lesiones cutáneas tipo psoriasis etcétera.

En este apartado repasaremos las principales manifestaciones clínicas y complicaciones que podemos hallar en las EAI, con un breve resumen de las principales características y diferencias entre las mismas.

Manifestaciones clínicas principales y signos de sospecha

Debemos sospechar una posible patología autoinflamatoria si aparece alguno de los siguientes síntomas o signos:

- Fiebre recurrente o persistente, en el que se han descartado otras causas. La causa más frecuente de fiebre recurrente o periódica en niños pequeños son las infecciones banales.

- Manifestaciones cutáneas.. Pueden presentar diversos tipos de manifestaciones cutáneas. Algunas manifestaciones cutáneas son frecuentes como los exantemas (en diversas EAI), rash erisipeloides (en la FMF), las urticaria-like (en los CAPS) y las aftas orales (en los síndromes HIDS). Otras son menos frecuentes pero muy características son el pioderma estéril, las pústulas (en PAPA), granulomas, psoriasis pustulosa (en DITRA y en el déficit AP1S3) y acné grave (PAPA).
- Manifestaciones articulares o musculares: artralgias y artritis (en múltiples EAI), artritis destructivas (PAPA) fascitis y mialgias migratorias (en TRAPS), osteomielitis multifocales (en el síndrome Majeed y en DIRA).
- Manifestaciones digestivas: enfermedad de Crohn (en algunos síndromes de Blau).
- Serositis: abdominal, pleural, pericárdica, etcétera (en múltiples EAI, como la FMF). El síntoma más común es el dolor abdominal. Otras son derrame pleural, pericárdico.
- Adenopatías (frecuentes en HIDS, TRAPS y CANDLE).
- Visceromegalias, fundamentalmente esplenomegalia (en HIDS) y hepatomegalia (en CANDLE).
- Afectación ocular: conjuntivitis (en FCAS y MWS), edema periorbitario (en TRAPS), uveítis (en Síndrome Blau) y papiledema con pérdida de visión (en NOMID/CINCA).
- Alteraciones neurológicas: hipoacusia neurosensorial (MWS en edad adulta, NOMID/ CINCA), cefalea, convulsiones, meningitis aséptica (TRAPS, NOMID/CINCA), encefalopatía (en los SAG) e infartos cerebrales (en DADA).

DESENCADENANTES DE LAS CRISIS

Debemos conocer que en algunos casos las manifestaciones clínicas pueden ser desencadenadas por algún precipitante, como, por ejemplo:

- Exposición a frío: en los CAPS y en el FCAS 2.
- Vacunaciones: en el HIDS.
- Otros precipitantes descritos: estrés, traumatismos, infecciones virales, etc. son más inespecíficos.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS MÁS FRECUENTES

Fiebre mediterránea familiar (FMF) La FMF es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente. Se ha descrito en todo el mundo, aunque afecta con una elevada incidencia a determinadas poblaciones como turcos, armenios, judíos y árabes. Si bien es considerada una enfermedad de herencia recesiva, se han descrito pacientes con mutaciones en un solo alelo. La edad de inicio es mayoritariamente antes de los 20 años (antes de los 5 años el 50%) y las principales manifestaciones clínicas son: fiebre; serositis aséptica, siendo el peritoneo y la pleura las serosas más frecuentemente afectadas; manifestaciones músculo esqueléticas, como poliartralgias, polimialgias y menos frecuentemente artritis y manifestaciones cutáneas. La buena respuesta a la administración de colchicina es una clave diagnóstica. La amiloidosis es su principal complicación y puede ocurrir especialmente en aquellos pacientes que no se adhieren al tratamiento con colchicina, los que sufren de frecuentes ataques y aquellos que son portadores de variantes génicas determinadas.

Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) Los CAPS engloban un espectro de gravedad que incluye tres enfermedades inicialmente descritas como independientes: 1) el síndrome CINCA (crónico, infantil, neurológico, cutáneo y articular), también conocido como NOMID (neonatal, multisistémico, inflamatorio), 2) el síndrome de Muckle-Wells (SMW) y 3) el síndrome auto inflamatorio familiar inducido por frío (FCAS)

La forma más leve dentro de los CAPS es el FCAS. Presenta un debut temprano, en muchas ocasiones en el nacimiento o antes de los 10 años de edad, y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme tras la exposición

generaliza da al frío, que puede acompañarse de febrícula, dolor abdominal, conjuntivitis y artromialgias.

El SMW representa un grado de gravedad inter medio. Debuta durante la edad pediátrica y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme, acompañado de fiebre recurrente, dolor abdominal, artromialgias o artritis. Hacia la tercera década de la vida pueden aparecer las complicaciones: amiloidosis secundaria (25% de los casos) y sordera neurosensorial progresiva (35%).

El síndrome NOMID/CINCA se presenta en el periodo neonatal y se caracteriza por la presencia de un exantema urticariforme, fiebre recurrente, con importante afectación articular (artritis recurrente o artropatías deformantes), afectación neurológica (meningitis crónica aséptica, atrofia cerebral, papiledema, convulsiones, pérdida visual y auditiva progresivas y retraso mental), talla baja y rasgos dismórficos. La amiloidosis puede desarrollarse en algunos de los pacientes.

Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS) La primera descripción de esta enfermedad data de 1982, en una familia con claro patrón hereditario dominante y episodios inflamatorios muy prolongados, de hasta varias semanas. Debuta por debajo de los 10 años y presenta episodios agudos prolongados (1-4 semanas) que recurren cada 3-5 meses. Las principales manifestaciones clínicas son: fiebre, mialgia migratoria debida a fascitis, inflamación periorbitaria, conjuntivitis, cefalea y dolor abdominal o torácico. Eventualmente también pueden manifestar dolor escrotal, erupción cutánea macular o serpiginosa, adenomegalias y artritis de grandes articulaciones.

Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS) Debuta en niños muy pequeños (antes de los 12 meses) y presenta episodios inflamatorios agudos de duración intermedia (4-7 días), que recurren periódicamente cada 5-6 semanas. Las crisis febriles se caracterizan por un comienzo abrupto, adenomegalias cervicales dolorosas y dolor abdominal con vómitos y diarrea. En ocasiones presentan cefaleas, irritabilidad, erupción cutánea eritematosa o urticariforme,

hepatomegalia, esplenomegalia o estomatitis aftosa. Pueden ser precipitados por vacunaciones, traumatismos o estrés. El incremento policlonal de IgD e IgA y el incremento de la excreción urinaria de ácido mevalónico durante los episodios agudos pueden estar presentes, pero no son necesarios ni suficientes para su diagnóstico. La amiloidosis secundaria no es una complicación frecuente. El síndrome HIDS presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. En 1999 se identificaron las mutaciones causantes de la enfermedad en el gen MVK, que codifica para el enzima mevalonato kinasa.

Artritis granulomatosas pediátricas Este grupo engloba la sarcoidosis de inicio precoz (EOS) y el síndrome de Blau (SB), descritas como entidades clínicas independientes en los años 70-80. En el año 2005 quedó establecido que la base genética de ambas entidades era la misma, con un patrón autosómico dominante en el SB, mientras en la EOS son mutaciones de novo (casos esporádicos).

Desde un punto de vista clínico, presentan un debut temprano (antes de los 4 años); las primeras manifestaciones son un exantema cutáneo y una poliartritis crónica simétrica, que afecta a grandes y pequeñas articulaciones y que se acompaña de una intensa tenosinovitis. Pueden aparecer posteriormente diferentes manifestaciones como: uveítis, generalmente grave, fiebre recurrente (50%) e infiltración granulomatosa no caseificante en diferentes órganos (riñón, hígado, corazón) y adenopatías.

EAI CON LESIONES PIÓGENAS

Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA): el síndrome PAPA es uno de las EAI más infrecuentes. Presenta un patrón hereditario autosómico dominante y sus principales manifestaciones son articulares y cutáneas. Debuta antes de los 5 años con las manifestaciones articulares (habitualmente monoartritis recurrente de grandes articulaciones, destructiva y con un líquido sinovial purulento y estéril). Posteriormente aparecen las manifestaciones cutáneas, las más importantes son el pioderma gangrenoso

(generalmente posterior a pequeños traumatismos o inyecciones) y el acné quístico, que aparece generalmente a partir de la pubertad.

Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA): comienzo muy temprano caracterizado por erupción psoriasiforme pustular y lesiones óseas inflamatorias multifocales.

Síndrome de Majeed: es una EAI del hueso, considerada la forma monogénica de la osteomielitis crónica multifocal recurrente.

EAI CON PSORIASIS

Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA): enfermedad autosómica recesiva con manifestaciones clínicas que incluyen crisis de psoriasis pustulosa, fiebre, distrofia ungueal, artritis y colangitis.

Psoriasis pustulosa mediada por CARD-14 (CAMPS).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de sospecha debe realizarse en aquellos pacientes con episodios recurrentes de inflamación sistémica sin causa aparente, con fiebre en la mayoría de los casos, aunque no en todos.

Los estudios de laboratorio en estas enfermedades son a menudo inespecíficos y el diagnóstico definitivo vendrá determinado por el estudio genético. Podemos encontrar reactantes de fase aguda elevados (VSG, PCR, ferritina...), en el hemograma podemos encontrar anemia, leucocitosis, trombocitosis y/o neutrofilia. Otras determinaciones que nos pueden ayudar en el diagnóstico son la valoración de la función renal, los niveles de IgD y amiloide A.

TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá fundamentalmente del tipo de enfermedad y de la respuesta a la terapia de elección. En la FMF, el tratamiento de elección es la

colchicina vía oral. Estudios recientes han demostrado que hasta un 5-10% de los pacientes no responde a este tratamiento.

En los CAPS la mayoría de los tratamientos van dirigidos a contrarrestar el efecto de la IL-1. Dichos tratamientos previenen y alivian los síntomas y reducen sustancialmente los niveles de marcadores inflamatorios, incluido el amiloide A28. Están indicados en cualquiera de las patologías del espectro CAPS, a cualquier edad. El inicio precoz del tratamiento previene el daño a largo plazo.

Anakinra. Puede prevenir los episodios inducidos por frío y reducir los síntomas diarios. En aquellos pacientes que desarrollan amiloidosis secundaria reduce la proteinuria y estabiliza la creatinina sérica

Riloncept. Puedes reducir los síntomas en el paciente y los marcadores inflamatorios séricos incluidos la PCR y el amiloide A.

Canakinumab. La respuesta clínica puede ser menor en aquellos pacientes con las formas más graves (NOMID).

BIBLIOGRAFIA

M.^a Pilar Llobet Agulló, José Domingo Moure González. (2019). Diagnóstico y manejo de las enfermedades autoinflamatorias en Pediatría. 2021, de AEPED Sitio web:

https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/30_enfermedades_autoinflamatorias.pdf

Hernández S. Pamela. (2012). Enfermedades auto inflamatorias (EAI) en pediatría. 2021, de ELSEVIER Sitio web: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-enfermedades-auto-inflamatorias-eai-pediatria-S0716864012703383>

SAP. (2019). ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS. 2021, de SAP Sitio web: <https://www.sap.org.ar/docs/comunidad/comu92-autoinflamatorias.pdf>