



# ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

## INMUNOALERGIAS



Neutrophilic Dermatoses	Typical Dermatological Signs		Extracutaneous Signs	Skin Microscopic Changes	Evolution
	Elementary Lesion	Main Locations			
<b>Sweet's syndrome</b>	Red, tender, and sharply demarcated papules or plaques	Face, neck, and upper limbs	Acute flu-like syndrome (fever, diffuse pain, asthenia)	Superficial dermal neutrophilic infiltrate (no vasculitis)	Heals within weeks or months if untreated (usually within days under oral steroids)
<b>Pyoderma gangrenosum</b>	Pustules and nodules, rapidly evolving to an ulceration, with a centrifugal extension and elevated borders	Lower limbs	Discrete (inconstant and mild fever and asthenia)	Deep dermal abscesses centered by hair follicles +/- leukocytoclastic vasculitis	Last for months to years if untreated (and usually for weeks under treatment)
<b>Subcorneal pustular dermatosis</b>	Asymptomatic superficial pustules of 1-4 mm on red plaques	Axillae and groin	Discrete (inconstant and mild fever and asthenia)	Intra-epidermal subcorneal unilocular pustules	Flares and remissions alternate for months to years if untreated (and usually for weeks under treatment)
<b>Erythema elevatum diutinum</b>	Red or purple papules	Extensor aspects of limbs	Variable (fever, asthenia)	Neutrophilic and lympho-histiocytic dermal infiltrate, vasculitis, foamy histiocytes and (late) fibrosis	Last for months to years if untreated (and usually for weeks under treatment)

28 DE NOVIEMBRE DE 2021

ALUMNA: NIDIA GABRIELA VALDEZ CALDERON

DOCENTE: DR. SAUL PERAZA MARIN

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), para agrupar unas enfermedades con manifestaciones clínicas y bases fisiopatológicas aparentemente similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes).

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) engloban un conjunto de enfermedades poco frecuentes caracterizadas por la presencia de episodios inflamatorios agudos y recurrentes. En los últimos 25 años 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 (FMF), 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), pero debemos tener en cuenta una gran variabilidad que incluye vasculopatías, enteropatías y alteraciones neurológicas. .

El diagnóstico es clínico y se basa en las características fenotípicas. El diagnóstico genético es muy importante, pero debe ser realizado e interpretado correctamente.

El tratamiento con agentes biológicos que bloquean citocinas proinflamatorias, particularmente IL-1, ha demostrado ser efectivo en muchos pacientes. Sin embargo, en otros casos no se descubren anomalías genéticas y el tratamiento es subóptimo, planteando la posibilidad de mutaciones patogénicas en otros genes o vías.

### Síndromes hereditarios de fiebre periódica

En este grupo se engloban un conjunto de enfermedades caracterizadas por la aparición de episodios inflamatorios agudos, autolimitados, de duración variable y recurrentes de forma periódica<sup>4</sup>. Se pueden identificar en ellas unos parámetros temporales (edad de inicio y duración y periodicidad de los episodios) sumamente útiles para su diagnóstico diferencial. Las principales enfermedades de este grupo son la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), el síndrome periódico asociado al receptor 1 del TNF (TRAPS) y el síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)

### Fiebre mediterránea familiar

La FMF es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente a nivel mundial. Afecta fundamentalmente a poblaciones ribereñas del Mediterráneo, con una elevada incidencia en determinadas poblaciones de su cuenca oriental (turcos, armenios, judíos y árabes). No existen datos sobre su incidencia real en nuestro país. No obstante, su mayor difusión entre la comunidad médica y la disponibilidad de análisis genéticos para su diagnóstico definitivo han permitido la identificación de múltiples casos en nuestro país durante la última década.

Las principales manifestaciones clínicas son:

- 1) fiebre (96%)
- 2) serositis inflamatoria aséptica, siendo el peritoneo y la pleura las serosas más frecuentemente afectadas (92% y 57% respectivamente)
- 3) manifestaciones músculo esqueléticas, como poliartralgias, polimialgias y menos frecuentemente artritis
- 4) manifestaciones cutáneas
- 5) una intensa reacción de fase aguda. Durante los intervalos intercrisis, los pacientes pueden estar totalmente libres de síntomas o presentar algunos de ellos de forma menos intensa.

#### Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS)

La primera descripción de esta enfermedad data de 1982, cuando se da a conocer una gran familia irlandesa escocesa con múltiples miembros afectados de un síndrome hereditario de fiebre periódica. La enfermedad presentaba ciertas semejanzas con la FMF, pero existían evidentes diferencias, tales como un claro patrón hereditario dominante y episodios inflamatorios muy prolongados, de hasta varias semanas. Por todo ello, para contraponerla a la FMF, el primer nombre que recibió fue el de Fiebre Hiberniana Familiar (FHF). Posteriormente, se fueron describiendo nuevos casos, tanto familiares como esporádicos, que recibieron nombres diferentes tales como Fiebre Periódica Benigna, FMF dominante y Fiebre Periódica Dominante con amiloidosis.

Las principales manifestaciones clínicas son:

- 1) fiebre
- 2) mialgias migratorias, debidas a una fascitis inflamatoria
- 3) exantema cutáneo migratorio, centrífugo, localizado en las áreas cutáneas superficiales a los grupos musculares afectados por la fascitis
- 4) serositis inflamatoria aséptica, siendo el peritoneo la serosa más afectada (92%)

5) manifestaciones oculares, tales como edema periorbital y conjuntivitis

6) una intensa reacción de fase aguda. A semejanza de la FMF, la amiloidosis secundaria es su principal complicación, apareciendo con una prevalencia mayor que en la FMF (hasta en el 25% de los casos).

### Enfermedades autoinflamatorias hereditarias persistentes

Dentro de este apartado se engloban un conjunto de enfermedades autoinflamatorias que cursan de una manera crónica, no episódica, pero que pueden presentar exacerbaciones. En este apartado se engloban los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), las artritis granulomatosas pediátricas y el síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA).

### Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) o criopirinopatías

síndrome FCAS datan de los años 40, y representa la forma más leve dentro de los CAPS<sup>41,42</sup>. Presenta un debut temprano, en muchas ocasiones en el nacimiento, y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme tras la exposición generalizada al frío, que puede acompañarse de febrícula, disconfort abdominal, conjuntivitis y artromialgias. El síndrome de Muckle-Wells fue descrito en 1962 y representa un grado de severidad intermedio<sup>43</sup>. Presenta su debut durante la edad pediátrica y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme, acompañado de fiebre recurrente, dolor abdominal, artromialgias, artritis.

### Artritis granulomatosas pediátricas

Este grupo engloba 2 enfermedades, la sarcoidosis de inicio precoz (EOS) y el síndrome de Blau (BS), descritas como entidades clínicas independientes en los años 70–80. A pesar de las grandes semejanzas clínicas y anatómicas que presentaban, durante más de 20 años existió un intenso debate médico sobre si eran una o dos enfermedades, debido a que los pacientes afectados de EOS eran pacientes sin historia familiar de enfermedad (casos esporádicos), mientras que los afectados de BS presentaban historia familiar de la enfermedad, con un patrón de herencia autosómico dominante

El principal tratamiento de esta enfermedad ha sido la corticoterapia, a dosis elevadas y durante periodos prolongados, siendo por lo general ineficaces tratamientos antiinflamatorios menos potentes. Debido a sus efectos secundarios en pacientes pediátricos, recientemente se han empleado los agentes bloqueantes del TNF (infliximab), con resultados clínicos satisfactorios.

### Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)

Presenta un patrón hereditario autosómico dominante, siendo sus principales manifestaciones las articulares y las cutáneas, las cuales se presentan en

momentos diferentes de la vida. La enfermedad debuta en edades tempranas (<5 años), siendo las manifestaciones articulares las primeras en aparecer. La forma más habitual es una monoartritis recurrente, generalmente de grandes articulaciones, destructiva y con un líquido sinovial purulento y estéril. Conforme aumenta la edad, aparecen las manifestaciones cutáneas, siendo las más importantes:

1) pioderma gangrenoso, generalmente posterior a pequeños traumatismos o inyecciones, de difícil control terapéutico

2) acné quístico, que aparece generalmente a partir de la pubertad. Asimismo, han sido descritas otras manifestaciones clínicas menos frecuentes, como la hidradenitis supurativa.

Los abordajes terapéuticos de esta enfermedad han sido diversos, siendo los más empleados clásicamente los corticoides a dosis elevadas. Desde la introducción de los agentes bloqueantes de citocinas (TNF e IL-1) han aparecido diferentes case reports demostrando las excelentes respuestas clínicas a los mismos, vislumbrándose como los posibles tratamientos de elección para esta enfermedad.