



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE**

**“ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS”**

**DOCENTE: SAUL PERAZA MARIN.**

**MATERIA: INMUNOALERGIAS.**

**ALUMNO: MIGUEL VELASQUEZ CELAYA.**

**TUXTA GUTIÉRREZ, CHIAPAS.**

## **ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS.**

Las enfermedades autoinflamatorias (EAI) son desórdenes caracterizados por inflamación episódica o continua, aparentemente no provocada, sin evidencia de autoinmunidad, usualmente relacionadas con defectos en componentes de la inmunidad innata.

### **Características clínicas de los principales desórdenes autoinflamatorios.**

La inflamación sistémica crónica es la base común de todas las EAI. Si bien existen pacientes que típicamente presentarán episodios o “crisis” de fiebre en forma recurrente seguidos de períodos libres de síntomas (las fiebres periódicas), otros individuos sufrirán de un estado inflamatorio continuo, en ocasiones con exacerbaciones periódicas.

La mayoría de los casos comienzan con manifestaciones clínicas tales como fiebre, dolor abdominal y de miembros, acompañados de reactantes de fase aguda (RFA), en los primeros años de vida.

La exposición al frío, las inmunizaciones, infecciones concurrentes, diferentes drogas o estrés pueden precipitar episodios inflamatorios.

La recurrencia o continuidad de la inflamación origina una pérdida de la calidad de vida y lleva a la aparición de amiloidosis sistémica en una proporción de los pacientes.

### **Epidemiología.**

En general las enfermedades auto-inflamatorias son 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 Ashkena-zi, árabes y armenios).

Entre aquellas con herencia autosómica dominante, la más frecuente es TRAPS.

El término de enfermedades autoinflamatorias sistémicas, incluye todas las enfermedades que se presentan como episodios de inflamación sin motivo aparente, y sin los títulos altos de autoanticuerpos ni linfocitos T específicos frente a antígenos que suelen verse en enfermedades autoinmunitarias.

Mientras que las enfermedades autoinmunitarias son trastornos del sistema inmunitario adaptativo, impulsado por linfocitos B y T efectores, las enfermedades autoinflamatorias constituyen en gran medida trastornos del sistema inmunitario innato, que es el más primitivo en la filogenia, mediado por células efectoras mielocíticas y receptores codificados en línea germinal.

Las enfermedades autoinflamatorias presentan inflamación episódica o persistente caracterizada por una respuesta de fase aguda con elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide sérico A.

En algunos pacientes, los trastornos autoinflamatorios no tratados a lo largo del tiempo desarrollan una amiloidosis por amiloide A (AA).

Es importante tener en cuenta que los trastornos autoinflamatorios son raros.

## **CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS AUTOINFLAMATORIOS.**

Dado el número rápidamente creciente de trastornos autoinflamatorios y su variada presentación clínica, puede resultar difícil agrupar estos trastornos de una forma útil. Algunos trastornos autoinflamatorios se presentan con fiebres prominentes y se conocen como **síndromes hereditarios con fiebre periódica**.

Estos comprenden 2 trastornos con un modo autosómico recesivo de herencia, la fiebre mediterránea familiar (FMF) y el síndrome con fiebre periódica e hiperinmunoglobulinemia D (hiper-IgD).

Los síndromes hereditarios con fiebre periódica con un modo autosómico dominante de herencia son el síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral (TNF) y un espectro de trastornos conocidos como síndromes periódicos asociados a la criopirina (SPAC), o criopirinopatías.

Del más leve al de mayor gravedad, los **SPAC** comprenden el síndrome autoinflamatorio por frío familiar, el síndrome de Muckle-Wells y la enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (también conocida como síndrome cutáneo y articular neurológico infantil crónico, o CANIC).

Varios trastornos autoinflamatorios mendelianos pueden presentar fiebre destacada o no y no se consideran síndromes con fiebre periódica, pero presentan episodios continuados o repetidos de inflamación espontánea con características clínicas únicas.

Entre ellos están el síndrome de la artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné, la deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (IL-1)

Entre ellos están el síndrome de la artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné, la deficiencia del antagonista del receptor para la interleucina 1 (IL-1), el síndrome de Blau (también conocido como sarcoidosis de comienzo temprano), la autoinflamación con deficiencia de anticuerpos asociada a la fosfolipasa C $\gamma$ 2 y alteración de la regulación inmunitaria y la deficiencia de adenosina desaminasa 2 (DADA2).

Otros trastornos son la anemia sideroblástica congénita con inmunodeficiencia de linfocitos B, las fiebres periódicas y retraso del crecimiento (SIFD) debida a mutaciones del gen TRNT1, la autoinflamación con enterocolitis infantil causada por mutaciones en NLRC4, síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF) tipo 2 causado por mutaciones en el NLRP12 y deficiencia en el antagonista del receptor para IL-36.

Además de los trastornos autoinflamatorios anteriores, varios trastornos se caracterizan por una expresión inapropiada de interferón (IFN), las interferonopatías.

Los IFN tipo 1 (p. ej., IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) son citocinas expresadas por muchas células en respuesta a infecciones virales.

Los trastornos que se producen por la producción espontánea de IFN y manifestaciones inflamatorias incluyen vasculopatía de la infancia asociada a STING y dermatosis neutrofílica crónica atípica con lipodistrofia y temperatura elevada.

Hay además varios trastornos autoinflamatorios con un modo de herencia complejo. Entre ellos están el síndrome de la fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (FPEAFA) y la osteomielitis multifocal recurrente crónica.

Otros trastornos con una herencia genética compleja que se consideran a veces autoinflamatorios son la artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico, la enfermedad de Behçet y la enfermedad de Crohn.

Puede ser difícil distinguir un trastorno de otro porque su presentación puede variar, y pueden presentar similitudes.

Algunos trastornos tienen patrones de fiebre característicos, mientras que otros tienen hallazgos característicos de la piel que pueden ayudar en el diagnóstico.

Otros pueden tener rasgos físicos característicos o afectación de órganos.

Algunos de estos trastornos tienen afectación ósea.

Otras características clínicas también pueden ser útiles, como el origen étnico, la edad de inicio, los desencadenantes, las pruebas de laboratorio y la respuesta al tratamiento.

Los paneles genéticos se utilizan cada vez más para detectar la mayoría de estos defectos, si no todos, en una sola prueba, en lugar de la evaluación genética individual basada en hallazgos clínicos.

### **Fiebre mediterránea familiar.**

Es una enfermedad autoinflamatoria de herencia recesiva caracterizada por episodios autolimitados recurrentes de fiebre de corta duración (1-3 días), serositis, artritis monoarticular o pauciarticular o un exantema erisipeloides, complicado a veces con una amiloidosis AA.

La mayoría de los pacientes con FMF presentan síntomas en la infancia, y un 90% de los pacientes debutan antes de los 20 años. Las manifestaciones clínicas de la FMF pueden ser la fiebre, la serositis que debuta como dolor torácico pleurítico o dolor abdominal intenso, la artritis y el exantema.

El dolor pleural suele ser unilateral, mientras que el dolor abdominal (peritonitis estéril) puede ser generalizado o localizarse en un cuadrante, como otras formas de peritonitis.

La artritis asociada a la FMF se produce sobre todo en las articulaciones grandes, puede acompañarse de derrames grandes ricos en neutrófilos y no suele ser erosiva ni destructiva.

El hallazgo cutáneo característico es un exantema eritematoso erisipeloide que se sitúa en el tobillo o el dorso.

Otros hallazgos clínicos son el dolor escrotal causado por la inflamación de la túnica vaginal del testículo, la mialgia febril, las mialgias inducidas por el ejercicio (particularmente frecuentes en los niños) y una asociación a varias formas de vasculitis, como la púrpura de Henoch- Schönlein en hasta el 5% de los pacientes pediátricos.

Los episodios de FMF pueden desencadenarlos el estrés, las menstruaciones o las infecciones. Entre las crisis, los pacientes están generalmente asintomáticos, pero pueden tener elevaciones persistentes de sus marcadores inflamatorios.

La frecuencia de las crisis puede variar entre semanal y 1-2 al años.

### **Síndrome de hiperinmunoglobulinemia D con fiebre periódica.**

También conocido como deficiencia de mevalonato-cinasa (MK), se describió en un principio en una cohorte de pacientes holandeses y aparece sobre todo en pacientes procedentes del norte de Europa.

El SHID se hereda de forma recesiva y se debe a mutaciones de MVK, un gen que codifica la MK. Las manifestaciones clínicas del SHID aparecen generalmente en los primeros 6 meses de vida.

Las crisis de fiebre duran entre 3 y 7 días con dolor abdominal que se acompaña a menudo de diarrea, náuseas y vómitos.

Otras manifestaciones clínicas son la linfadenopatía cervical, el exantema maculoso difuso, las úlceras aftosas, las cefaleas y la esplenomegalia ocasional.

Puede haber artritis o artralgias en un patrón oligoarticular o poliarticular.

También se han descrito la enfermedad del tipo inflamatorio y la presentación similar a la enfermedad de Kawasaki.

Las crisis las precipitan a menudo enfermedades intercurrentes, vacunaciones y operaciones quirúrgicas.

Las familias con frecuencia refieren reactivaciones en los cumpleaños, los días de fiesta y las vacaciones familiares.

Los síntomas del SHID pueden persistir durante años, pero tienden a ser menos prominentes en la vida adulta.

Los pacientes con SHID tienen habitualmente una vida de duración normal. Al contrario que la FMF y el SPARF, la incidencia de amiloidosis AA es muy baja.

La deficiencia completa de MK produce una aciduria mevalónica, que se presenta con retraso mental grave, ataxia, miopatía, cataratas y falta de crecimiento.

### **Síndrome periódico asociado al receptor para el factor de necrosis tumoral.**

Se caracteriza por fiebres recurrentes e inflamación localizada y se hereda de forma autosómica dominante.

El SPARF tiene varias características clínicas e inmunológicas especiales.

El SPARF se observó por primera vez en pacientes de origen irlandés y se denominó fiebre hiberniana familiar para diferenciarla de la FMF, pero la nomenclatura actual se propuso cuando se descubrieron mutaciones en TNFRSF1A no solo en la familia irlandesa original sino en familias con varios orígenes étnicos. TNFRSF1A codifica el receptor de 55 kDa (denominado p55, TNFR1, o CD120a) para el TNF que se expresa ampliamente en varios tipos de células. Un segundo receptor de 75 kDa está restringido en gran medida a los leucocitos.

Los pacientes con SPARF suelen debutar en la primera década de la vida con reactivaciones que se dan con una frecuencia variable, pero la duración es a menudo bastante mayor que la de las reactivaciones de la FMF o del SHID.

Los episodios febriles del SPARF duran al menos 3 días y pueden persistir durante semanas.

Puede haber una afectación pleural o peritoneal.

A veces los pacientes acuden con signos de abdomen agudo; en la exploración tales pacientes tienen una peritonitis estéril, a veces con adherencias por episodios previos.

Los pacientes también pueden tener náuseas y con frecuencia refieren estreñimiento al comienzo de la crisis, que progresa a diarrea a la conclusión.

Los signos oculares son el edema periorbitario y la conjuntivitis.

Los pacientes con SPARF también pueden experimentar mialgias intensas y en las pruebas de imagen los grupos musculares pueden tener zonas de edema.

Pueden observarse varios exantemas en los pacientes con SPARF, pero el más frecuente es el exantema maculoso eritematoso, que en la biopsia contiene infiltrados superficiales y perivasculares profundos de células mononucleares.

Los pacientes refieren a menudo que el exantema migra en sentido distal por una extremidad durante su curso con una mialgia subyacente y que puede parecer una celulitis.

Otros exantemas son las placas anulares eritematosas, así como el exantema serpiginoso.

Aproximadamente el 10-15% de los pacientes con SPARF pueden sufrir amiloidosis AA; la presencia de mutaciones de la cisteína y el antecedente familiar son factores de riesgo de esta complicación.

Si no aparece la amiloidosis, los pacientes con SPARF tienen una esperanza de vida normal.

### **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.

## **Complicaciones y secuelas.**

Las complicaciones más graves incluyen:

- Amiloidosis, que puede desarrollarse en entidades como la FMF, el TRAPS, el síndrome de Muckle-Wells (MWS) y raramente en HIDS. Pueden dar lugar a fallos orgánicos, siendo el más frecuente la insuficiencia renal crónica.
- Artritis crónica destructiva en NOMID/CINCA y otras entidades como PAPA. Raramente en FMF.
- Afectación neurológica: secundaria a los infartos cerebrales, en el DADA, a la encefalopatía en el síndrome de Aicardi-Goutiere, meningitis aséptica y retraso mental en CINCA/NOMID.
- Sordera, en MWS y en NOMID/CINCA.
- Pérdida de visión en NOMID/CINCA y en el síndrome de Blau.

## **DIAGNÓSTICO.**

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.

Varias enfermedades inflamatorias multifactoriales presentan clínica similar a las enfermedades monogénicas descritas y se cree que son principalmente de naturaleza autoinflamatoria, pudiendo compartir manifestaciones clínicas y respuesta a los mismos fármacos como la gota, la pseudogota o la artritis idiopática juvenil.

El conocimiento de este grupo de enfermedades permitirá establecer un adecuado diagnóstico diferencial.

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.

En estos casos con mala respuesta se han ensayado otros tratamientos como anti IL-1, anti-TNF, talidomida o azatioprina.

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 A.

- 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).

En el TRAPS, el objetivo del tratamiento es controlar los síntomas, prevenir los ataques de fiebre recurrentes y reducir el riesgo de desarrollar amiloidosis.

## Bibliografía.

1. Peñaranda-Parada, Édgar, Spinel-Bejarano, Néstor, Restrepo, José Félix, Rondón-Herrera, Federico, Millán, Alberto, & Iglesias Gamarra, Antonio. (2010). Enfermedades Autoinflamatorias. *Revista Colombiana de Reumatología*, 17(2), 86-95. Retrieved November 19, 2021.
2. Meiorin, S. M., Espada, G., & Rosè, C. (2013). Enfermedades autoinflamatorias en pediatría. *Archivos argentinos de pediatría*, 111(3), 237-243.
3. Robert, M., Joseph, W., & Nathan, J.. (2016). Nelson tratado de pediatría. España: Elsevier.
4. Llobet Agulló MP, Moure González JD. Diagnóstico y manejo de las enfermedades autoinflamatorias en Pediatría. 2019;2:453-69.