



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

INMUNOALERGIAS

DR. SAUL PERAZA MARIN

OCTAVO SEMESTRE

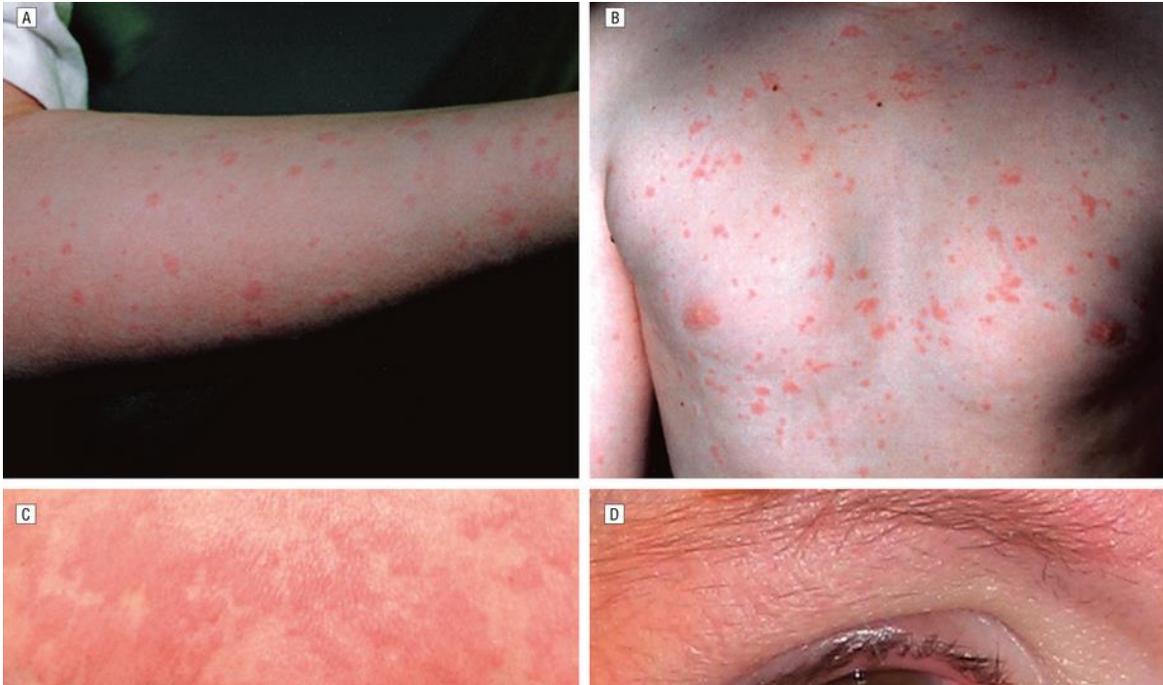
TERCERA UNIDAD

ALUMNA: YESSICA LIZBETH SANCHEZ SANTIZ.

MEDICINA HUMANA

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Las enfermedades auto inflamatorias (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.



El concepto de enfermedad auto inflamatoria sistémica (EAIS) fue propuesto en 1999 por el doctor Kastner para agrupar unas enfermedades poco frecuentes con manifestaciones clínicas similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes) y se estableció la ausencia de auto anticuerpos a títulos elevados o células T específicas de antígenos propios para diferenciarlas de las enfermedades autoinmunes.

Desde su definición, el número de enfermedades auto inflamatorias hereditarias ha ido aumentando progresivamente, debido a un mayor conocimiento del sistema inmune y a los avances en genética.

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 auto inflamatorios 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. La alteración de los mecanismos involucrados en la respuesta a patógenos extracelulares causaría las enfermedades mediadas por IL-1 y por activación de NF- κ B, mientras que las anomalías de los mecanismos relacionados a la respuesta a patógenos intracelulares originarían las interferonopatías.

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.

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 generar 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 inflamosoma. Aunque el inflamosoma 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 clínicas En general son enfermedades de inicio en la infancia, pero en algunas ocasiones alcanzan la edad adulta debido al retraso diagnóstico. Se caracterizan por episodios de inflamación sistémica y órgano-específica, con un amplio espectro de las características inflamatorias. 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.

Es variable, aunque la mayoría debutan en la edad pediátrica: desde el periodo neonatal (en el síndrome CINCA-NOMID), hasta el escolar (en MWS, FMF) o adulto joven (FMF17). No obstante, también deberemos estar alerta ante la sospecha en adultos, puesto que podemos hallar casos no diagnosticados anteriormente y además pueden presentar complicaciones asociadas que nos facilitaran su reconocimiento.

Los síndromes hereditarios de fiebre periódica son el subgrupo mejor conocido de los síndromes autoinflamatorios y se caracterizan por episodios repetidos de fiebre de duración variable: desde unos pocos días (1-3 días en la FMF) a 2-4 semanas (en el TRAPS), separados por intervalos libres o casi libres de síntomas.

La periodicidad es variable, es decir, no hay una frecuencia establecida como hallamos en la neutropenia cíclica (cuya cadencia nos llamará la atención cada 18-24 días) y del síndrome de PFAPA (cada 2-8 semanas).

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. Por otra parte, los síntomas pueden ser continuos en algunas EAI, como en el NOMID/CINCA, y en muchas ocasiones no hallamos ningún desencadenante.

Criterios de derivación para estudio: Derivaremos para estudio cualquier combinación de síntomas y signos de sospecha; la más frecuente en niños es la fiebre recurrente. En cada centro deberemos conocer nuestros especialistas de referencia, que pueden ser pediatras, reumatólogos, inmunólogos, dermatólogos, etcétera. Muchas veces el trabajo multidisciplinar en equipo es que nos dará el diagnóstico y no debemos olvidar que la sospecha es el primer paso para diagnosticar.

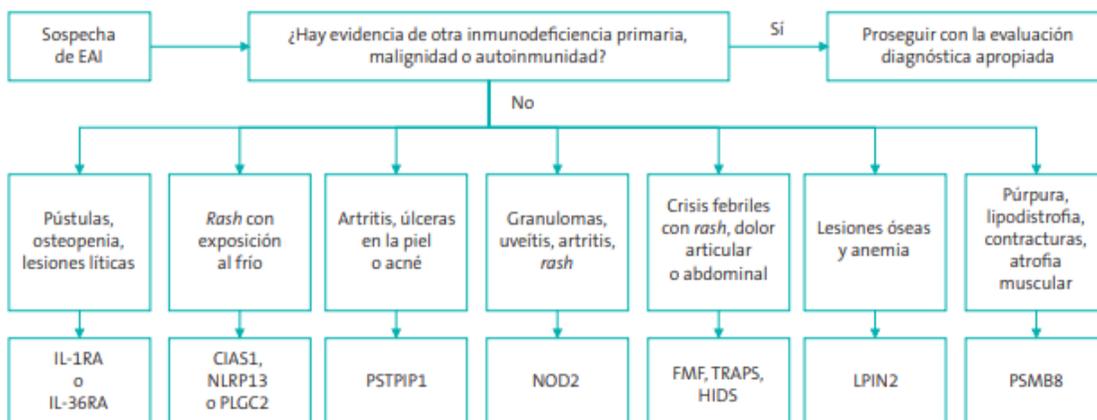
Enfermedades autoinflamatorias más frecuentes:

- Fiebre mediterránea familiar (FMF)
- Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS)
- Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS)
- Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)
- Artritis granulomatosas pediátricas
- EAI con lesiones piógenas
- EAI con psoriasis
- Otras EAI

Claves para el 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.

Figura 1. Diagnóstico diferencial de las EAI²⁰



MF: Fiebre mediterránea familiar; **HIDS:** síndrome de fiebre periódica con hiper-IgD; **TRAPS:** síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

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 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 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.