

## ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

RICARDO A. G. RUSSO, MARÍA M. KATSICAS

*Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina*

**Resumen** Las enfermedades autoinflamatorias monogénicas son desórdenes raros que resultan en defectos del sistema inmune innato, originando excesiva respuesta a señales de peligro, activación espontánea de vías inflamatorias o pérdida de reguladores inhibitorios. En los últimos 15 años un creciente número de enfermedades inflamatorias monogénicas han sido descritas y sus respectivos genes responsables identificados. Las proteínas codificadas por estos genes están involucradas en las vías regulatorias de la inflamación y están expresadas fundamentalmente en las células del sistema inmune innato. Si bien un grupo de pacientes exhibe inflamación sistémica episódica (fiebres periódicas), estos desórdenes están mediados por una continua sobreproducción y liberación de mediadores pro-inflamatorios -especialmente la interleucina 1beta- y su conceptualización como enfermedades autoinflamatorias es preferible por sobre la de fiebres periódicas. Las enfermedades más frecuentes son fiebre mediterránea familiar (FMF), TRAPS, deficiencia de mevalonatinasa/síndrome de hiper IgD (MKD/HIDS) y los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS). Sus características clínicas frecuentemente incluyen fiebre, erupciones cutáneas, compromiso de serosas y reactantes de fase aguda. Los autoanticuerpos están usualmente ausentes pero pueden observarse en ciertos síndromes. El diagnóstico es clínico y se basa en las características fenotípicas. El diagnóstico genético es muy importante pero debe ser realizado de manera juiciosa e interpretado con cautela. El tratamiento con agentes biológicos que bloquean citocinas pro-inflamatorias, particularmente IL-1, ha demostrado ser efectivo en muchos pacientes. Sin embargo, en otros tantos casos no se descubren anomalías genéticas y el tratamiento es subóptimo, planteando la posibilidad de mutaciones patogénicas en genes y vías aún no explorados.

**Palabras clave:** autoinflamación, sistema inmune innato, IL-1, FMF, TRAPS, CAPS, MKD

**Abstract** *Autoinflammatory diseases.* The monogenic autoinflammatory diseases are rare, genetic disorders resulting in constitutive innate immune defects leading to excessive response to danger signals, spontaneous activation of inflammatory mediators or loss of inhibitory regulators. During the past 15 years, a growing number of monogenic inflammatory diseases have been described and their respective responsible genes identified. The proteins encoded by these genes are involved in the regulatory pathways of inflammation and are mostly expressed in cells of the innate immune system. Although a group of patients exhibit episodic systemic inflammation (periodic fevers), these disorders are mediated by continuous overproduction and release of pro-inflammatory mediators, notably IL-1 $\beta$ , and are best considered as autoinflammatory diseases rather than periodic fevers. The most common autoinflammatory diseases are familial Mediterranean fever (FMF), TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS), mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulin D syndrome (MKD/HIDS) and the cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS). Clinical features often include fever, cutaneous rash, serosal involvement and acute phase reactants. Autoantibodies are usually absent but may accompany certain syndromes. Diagnosis remains clinical and is based on the different phenotypic features. Genetic diagnosis is of utmost importance, but must be performed judiciously and interpreted cautiously. Treatment with biologic agents that block proinflammatory cytokines, particularly IL-1, has proved to be dramatically effective in many patients. Still, in many cases of autoinflammation no genetic abnormalities are detected and treatment remains suboptimal, raising the question of novel pathogenic mutations in unexplored genes and pathways.

**Key words:** autoinflammation, innate immune system, IL-1, FMF, TRAPS, CAPS, MKD

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<sup>1</sup>. El concepto

de "autoinflamación" surgió en los años 90, cuando se identificaron las causas genéticas de la fiebre mediterránea familiar (FMF) y de la fiebre hiberniana o TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral [FNT])<sup>2, 3</sup>, dando lugar a una nueva conceptualización de las enfermedades inmunológicas<sup>4</sup>. Si bien las clásicas EAI son entidades de herencia mendeliana (monogénicas), se han descrito mecanismos autoinflamatorios en enfermedades multifactoriales, poligénicas tales como la gota, y se han reportado for-

Recibido: 23-XII-2015

Aceptado: 28-III-2016

**Dirección postal:** Dr. Ricardo Russo, Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina  
e-mail: rrusso@garrahan.gov.ar

mas monogénicas de enfermedades complejas como la enfermedad de Still<sup>5</sup>. Asimismo, existen EAI localizadas en un órgano. Este artículo se enfocará en las EAI sistémicas monogénicas.

### 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<sup>6</sup>.

#### Fiebre mediterránea familiar

La FMF es la más frecuente de las EAI, considerada la forma prototípica de este grupo de enfermedades. También fue la primera en la que se descubrió el desorden genético subyacente. Los individuos con FMF sufren de episodios autolimitados de corta duración (12 a 72 horas) caracterizados por fiebre, dolor abdominal peritonítico y/o dolor torácico pleurítico. Ocasionalmente también pueden mostrar artralgia o artritis, esplenomegalia, orquitis, erupciones cutáneas (como el eritema erisipelatoide), y raramente vasculitis<sup>7</sup>. La enfermedad se asocia a mutaciones en el gen *MEFV* que codifica a la proteína pirina, involucrada en la regulación de la inflamación y la apoptosis. Si bien es considerada una enfermedad de herencia recesiva, se han descrito pacientes con mutaciones en un solo alelo, dando origen a una hipótesis de dosis génica en la patogénesis de la enfermedad. La notable respuesta a la administración continua de colchicina es una clave diagnóstica. La amiloidosis puede ocurrir especialmente en aquellos pacientes que no adhieren a la profilaxis, los que sufren de frecuentes ataques desde la niñez, y aquellos que son portadores de variantes génicas determinadas (tales como M694V en estado homocigota)<sup>8</sup>.

#### TRAPS

TRAPS (*Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome*) es un desorden autosómico dominante

causado por mutaciones en el gen *TNFRSF1A* que codifica al receptor tipo 1 (p55) del FNT<sup>9</sup>. Los individuos afectados muestran episodios de 5 días a varias semanas de duración, durante los que experimentan fiebre, mialgia, inflamación periorbitaria, conjuntivitis, cefalea y dolor abdominal y/o torácico. Eventualmente también pueden manifestar dolor escrotal, erupción cutánea macular o serpigínosa, adenomegalias y artritis de grandes articulaciones. Los intervalos libres tienen una duración variable. Los individuos que portan mutaciones relacionadas con sustituciones en los dominios ricos en cisteína de la proteína tienen una mayor penetrancia y un fenotipo más agresivo que los otros pacientes con TRAPS<sup>9</sup>. La variante R92Q (la más frecuente) está asociada con un comienzo tardío y una enfermedad leve, a veces similar al síndrome PFAPA (fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis). 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.

#### Deficiencia de mevalonatinasa (hiperinmunoglobulinemia D y síndrome de fiebre periódica)

La deficiencia de mevalonatinasa (MKD según su nombre en idioma inglés) es una condición autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen de la mevalonatinasa (*MVK*), que lleva a la deficiencia de la enzima, involucrada en la vía de la síntesis de isoprenoides<sup>10</sup>. La gravedad clínica depende de la actividad residual de la enzima. Así, la deficiencia profunda lleva al grave cuadro de aciduria mevalónica, mientras que en el extremo opuesto del espectro clínico se encuentra la fiebre periódica MKD. La enfermedad usualmente se manifiesta en los primeros meses de vida con ataques febriles caracterizados por comienzo abrupto, adenomegalias cervicales dolorosas y dolor abdominal con vómitos y diarrea. En ocasiones, los individuos afectados manifiestan cefaleas, irritabilidad, erupción cutánea eritematosa o urticariforme, hepatomegalia, esplenomegalia o estomatitis aftosa<sup>11</sup>. Los ataques habitualmente duran entre 4 y 7 días y pueden ser precipitados por vacunaciones, traumatismos físicos o estrés. Los niveles de ácido mevalónico urinario suelen estar elevados durante las crisis pero normales entre ellas. La inmunoglobulina IgA sérica se encuentra elevada en la mayoría de los pacientes, mientras que la IgD puede estar elevada o normal. La actividad enzimática disminuida de la MVK es una clave para el diagnóstico, pero su determinación se limita a laboratorios especializados. En muchas ocasiones los individuos con MKD sufren de hipogamaglobulinemia e infecciones de vías aéreas superiores, pero la ocurrencia de amiloidosis es rara.

## Síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)

Los CAPS o criopirinopatías incluyen a un grupo de diferentes enfermedades autoinflamatorias con un defecto genético común. El síndrome crónico infantil, neurológico, cutáneo, y articular (CINCA), el síndrome de Muckle y Wells (MWS) y el síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS) son condiciones autosómicas dominantes que representan expresiones fenotípicas particulares dentro de un mismo continuo clínico, siendo el síndrome CINCA su forma más grave y el síndrome FCAS la expresión más leve<sup>12</sup>. Mutaciones en el gen *NLRP3*, que codifica la proteína criopirina, son la causa de estos síndromes clínicos<sup>13</sup>. Se ha descrito mosaicismo somático en pacientes con CAPS que podrían explicar los casos mutación-negativos usando la secuenciación Sanger convencional<sup>14</sup>. Mientras que los pacientes con formas graves de CAPS sufren de un estado inflamatorio continuo, los casos más leves de MWS o FCAS usualmente tienen un curso episódico. Las características comunes al espectro CAPS incluyen fiebre, erupción cutánea urticariforme, conjuntivitis, artralgia o artritis y mialgia. La exposición generalizada al frío puede desencadenar los ataques, especialmente en pacientes con FCAS. Los individuos con CINCA presentan un comienzo muy temprano (muchas veces neonatal) y desarrollan un curso grave con artropatía hipertrófica deformante en rodillas frecuentemente invalidante (Fig. 1), dismorfia facial, baja talla, meningitis crónica que lleva a atrofia cerebral, pérdida visual y auditiva progresivas y retraso madurativo<sup>15</sup>. La amiloidosis puede desarrollarse en un porcentaje de los pacientes.

## Enfermedades autoinflamatorias menos frecuentes

Se han descrito diferentes síndromes asociados a diversas mutaciones que originan anomalías constitutivas en la respuesta inmune innata resultantes en cuadros fenotípicos muy diversos. Los mecanismos de generación de autoinflamación en estas enfermedades son variados e involucran a la síntesis, liberación y señalización incrementadas de interleucina (IL)-1, interferón (IFN) y FNT, entre otros (ver Fisiopatología). En esta sección se ordenarán estas entidades según su manifestación clínica predominante.

### EAI con lesiones piógenas

- **Síndrome de artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA):** desorden autosómico dominante debido a mutaciones en el gen *CD2BP1* o *PSTPIP1*<sup>16</sup>. Los pacientes manifiestan episodios de artritis estéril, lesiones cutáneas ulcerosas y acné quístico grave.

- **Deficiencia del antagonista del receptor de IL-1 (DIRA):** enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en *IL-1RN*, que codifica al antagonista del receptor de IL-1<sup>17</sup>. Los individuos afectados muestran un cuadro grave de 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. Se debe a mutaciones recesivas en *LPIN2*.



Fig. 1.— Sobrecrecimiento óseo deformante en rodillas de paciente con CINCA. Nótese el aumento de volumen de rótulas y epífisis femorales.

### EAI con psoriasis

• **Psoriasis pustulosa mediada por CARD-14 (CAMPS)**, debida a mutaciones con ganancia de función en *CARD14*.

• **Deficiencia del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA)**: enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en *IL-36RN*. Las manifestaciones clínicas incluyen crisis de psoriasis pustulosa, fiebre, distrofia ungueal, artritis y colangitis.

### EAI con lesiones granulomatosas

• **Síndrome de Blau o sarcoidosis de comienzo temprano**: desorden autosómico dominante debido a mutaciones en *NOD2/CARD15*, que puede ocurrir en forma esporádica o familiar. Los pacientes habitualmente comienzan en los primeros años de vida con la clásica tríada de sinovitis hipertrófica, erupción cutánea amarroada ictiosiforme y uveítis granulomatosa (Fig. 2). Existe evidencia de granulomas no caseosos en los tejidos<sup>18</sup>.

### EAI con paniculitis/lipodistrofia

• **Síndromes autoinflamatorios asociados a defectos del proteasoma (PRAAS)**: diversos cuadros (tales como CANDLE, Nakajo-Nishimura) originados en mutaciones en genes (*PSMB8* y otros) que codifican a proteínas constitutivas del inmunoproteasoma<sup>19</sup>. Sus características clínicas son miopatía, lipodistrofia, paniculitis, contracturas articulares, artritis y citopenias. Los pacientes pueden demostrar altos títulos de autoanticuerpos.



Fig. 2.- Rash papular amarronado de paciente con síndrome de Blau.

### Otras EAI

• **Síndrome febril periódico asociado a NALP12 (NAPS12 o FCAS2)**: enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones en el gen *NLRP12*. Los pacientes presentan ataques de fiebre, erupción urticariforme, artralgias y cefaleas frente a la exposición generalizada al frío.

• Dos síndromes han sido relacionados con mutaciones en el gen de la fosfolipasa Cg-2 (*PLC\_2*). Ellos son **Deficiencia de anticuerpos e inmunodesregulación asociadas a fosfolipasa Cg-2 (PLAID)** -causado por deleciones- y **Autoinflamación y PLAID (APLAID)** -causado por mutaciones puntuales-. Las características comunes son lesiones urticariformes inducidas por frío, manifestaciones autoinmunes e infecciones sinopulmonares relacionadas con una inmunodeficiencia humoral.

• **Deficiencia de adenosina deaminasa 2 (DADA2)**: enfermedad recesiva de comienzo muy temprano -que se asemeja a la poliarteritis nodosa- debida a mutaciones en *CECR1*. Se acompaña frecuentemente de accidente cerebrovascular y livedo<sup>20</sup>.

• **Síndrome de activación macrofágica (SAM) asociado a NLRC4 (NLRC4-MAS)**: cuadros recurrentes de inflamación sistémica grave similar al SAM, relacionados con mutaciones heterocigotas en *NLRC4*<sup>21</sup>.

• **Vasculopatía de comienzo infantil asociada a STING (SAVI)**: debida a mutaciones en *TMEM173* y caracterizada por vasculopatía grave que lleva a pérdida de tejido y enfermedad pulmonar intersticial crónica<sup>22</sup> (Fig. 3).

• **EAI asociada a LYN (LAID)**: debida a mutaciones en *Lyn*, y caracterizada por fiebre, vasculitis neutrofílica y desregulación de linfocitos B

• **Síndrome de anemia sideroblástica, inmunodeficiencia (de linfocitos B), fiebre y retraso madurativo (SIFD) de comienzo infantil**: relacionado con mutaciones en *TRNT1*.



Fig. 3.- Autoamputación de antepies en paciente con SAVI.

- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de comienzo temprano:** debida a mutaciones recesivas que resultan en defectos en IL-10 (*IL-10*) o en los componentes de su receptor (*IL-10RA* o *IL-10RB*)
- **Querubismo:** inflamación ósea mandibular debida a mutaciones en *SH3BP2*.

**Fisiopatología**

Típicamente, 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 (IL-1β, IL-6, FNT) propias del sistema inmune innato<sup>23</sup>. Diversas mutaciones (habitualmente puntuales) 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, la acumulación de estresores intracitoplasmáticos que activan RRP o la pérdida de un regulador citocínico negativo. En todos los casos existe una actividad exagerada de las citocinas proinflamatorias (Fig. 4). La alteración de los mecanismos involucrados en la respuesta a patógenos extracelulares causaría las enfermedades mediadas por IL-1 y por activación de NF-κB, mientras que las anomalías de los mecanismos relacionados a la respuesta a patógenos intracelulares originarían las interferonopatías<sup>24</sup>. Además, los defectos en los mecanismos de autofagia podrían tener un rol importante en la génesis de varias EAI<sup>25</sup>. Por último, en ciertas enfermedades poligénicas se han documentado mecanismos de autoinflamación. Así, en la gota existe activación del inflamasoma NLRP3<sup>25</sup> mientras que en la enfermedad de Still (o artritis juvenil sistémica) existen anomalías de la inmunidad innata relacionadas con una incrementada síntesis y liberación de proteínas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y S100A8/9) similares a las observadas en las EAI monogénicas<sup>27</sup>.

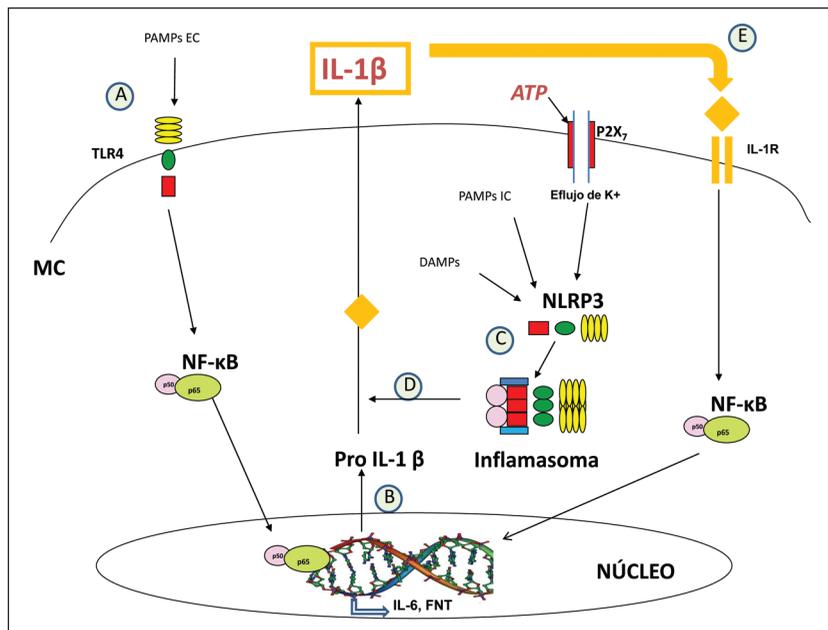


Fig. 4.- Síntesis de IL-1β y rol del inflamasoma NLRP3

A. En células del sistema inmune innato, diferentes PAMPs extracelulares (tales como partículas de ADN viral o lipopolisacárido bacteriano) se unen a los TLR4, iniciando su cadena de señalización intracitoplasmática. Ésta lleva a la activación del NF-κB y su migración al núcleo celular. B. En el núcleo, el NF-κB inicia la transcripción de diferentes genes relacionados con proteínas proinflamatorias, como IL-6, FNT y pro-IL-1β. C. La proteína NLRP3 (o criopirina) es un receptor intracitoplasmático y se activa por medio de PAMPs intracelulares y DAMPs (tales como cristales de urato monosódico) junto con el flujo del potasio intracelular. La activación de la proteína NLRP3 lleva a su oligomerización y consiguiente reclutamiento de las proteínas ASC y CARDINAL y activación de caspasa1, lo que constituye (a través de interacciones homotípicas) el complejo multimolecular denominado inflamasoma NLRP3. D. La activación de la caspasa 1 permite el clivaje de diferentes proteínas, fundamentalmente la pro-IL-1β, dando lugar a la forma activa IL-1β. Esta es vehiculizada a la superficie celular y liberada. E. La IL-1β, tras su unión a su receptor en la membrana celular de diferentes tipos celulares, lleva a la formación de nuevo NF-κB, retroalimentando positivamente este circuito. Los mecanismos de activación de IL-18 serían similares. IL-1β: interleucina 1 beta; TLR: receptor tipo toll; NF-κB: factor nuclear kappa B; IL-6: interleucina 6; FNT: factor de necrosis tumoral; PAMPs: patrones moleculares asociados a patógenos; DAMPs: patrones moleculares asociados a daño; P2X7: receptor de purinas.

Los grupos fundamentales de EAI según sus vías inflamatorias predominantemente involucradas son<sup>23</sup>:

**a. EAI mediadas por IL-1**

**a.1. Por función incrementada de RRP:**

- CAPS (oligomerización y activación espontánea del inflamasoma NLRP3)
- FMF (aumento de actividad del inflamasoma pirina/ASC),
- NLRC4-MAS (formación y activación espontánea del inflamasoma NLRC4)

**a.2. Por generación de estrés intracelular:**

- MKD (aumento de la actividad de Rac1 GTPasa)
- TRAPS (retención del receptor de FNT mal plegado en el retículo endoplásmico y activación de cinasas MAP a través de especies reactivas de oxígeno)
- síndrome de Majeed (incremento de cinasas Jun)

**a.3. Por ausencia de un regulador negativo:**

- DIRA (antagonista del receptor de IL-1 ausente o inactivo).

**b. EAI mediadas por IFN**

**b.1. Por función incrementada de RRP:**

- SAVI (activación espontánea de STING, el estimulador de genes de IFN)

**b.2. Por generación de estrés intracelular:**

- PRAAS/CANDLE (acumulación intracitoplasmática de proteínas ubiquitinadas por defectos en el inmunoproteasoma y consiguiente respuesta de proteína mal plegada).

**c. EAI mediadas por señalización NF-κB incrementada**

**c.1. Por función incrementada de RRP:**

- síndrome de Blau/sarcoidosis de comienzo temprano (oligomerización espontánea de NOD2)
- CAMPS\*
- NAPS12\*

**d. EAI relacionadas con mecanismos diversos:**

**d.1. Por generación de estrés intracelular:**

- PAPA\*
- DADA2\*
- SIFD\*

**d.2. Por ausencia de un regulador negativo:**

- DITRA (ausencia del antagonista del receptor de IL-36)
- EII de comienzo temprano (ausencia de señalización IL-10)

**d.3. Por función incrementada en la señalización de receptores de células del sistema inmune:**

- PLAID-APLAID\*
- LAID\*
- Querubismo\*

\*Enfermedades cuyo mecanismo fisiopatogénico se conoce insuficientemente

## Diagnóstico

El diagnóstico clínico de las EAI debe estar guiado por el reconocimiento de signos clínicos, presencia de RFA (durante y entre las crisis), patrón de herencia, edad de comienzo y origen étnico (turco, armenio o judío orienta hacia FMF). Existen sets de criterios diagnósticos para diferentes EAI y escores para definir la probabilidad de enfermedad monogénica<sup>28,29</sup>. Si bien las determinaciones genéticas son de enorme valor en el estudio de las EAI, no siempre son factibles o de fácil interpretación, y solo confirman el diagnóstico en un porcentaje de los pacientes. Las técnicas utilizadas incluyen las secuenciaciones Sanger y las de nueva generación (NGS), y se han definido recomendaciones estandarizadas para la indicación, estrategia, interpretación y reporte de los estudios de manera tal de disminuir su variabilidad<sup>30</sup>. Diferentes problemas pueden afectar la interpretación de los resultados: algunas variantes tienen una frecuencia alélica alta en la población normal, y deberían evaluarse cuidadosamente (E148Q y R408Q en el gen *MEFV*, R92Q y P46L en el gen *TNFRSF1A*, y Q703K y V198M en el gen *NLRP3*); ciertos pacientes con enfermedades recesivas pueden demostrar solo un alelo mutado; y algunos pacientes con un fenotipo correspondiente a una enfermedad pueden portar mutaciones en genes correspondientes a otra. Bases de datos internacionales, tales como *Infevers* (<http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers/>), son útiles para establecer la probable relación patogénica entre una variante génica determinada y el fenotipo expresado por el individuo portador de esa variante. En definitiva, el diagnóstico de las EAI es fundamentalmente clínico, en muchos casos confirmado por hallazgos genéticos.

## Tratamiento

Los objetivos del tratamiento de las EAI son prevenir las crisis agudas, reducir la inflamación crónica y prevenir la amiloidosis y otras secuelas o daño orgánico que llevan a la pérdida de calidad de vida. Existen algunos ensayos clínicos controlados realizados solo en unas pocas de estas entidades, y muchas veces el tratamiento se diseña en base al diagnóstico y la experiencia del médico tratante. Recientemente se consensuaron recomendaciones para el manejo de los pacientes afectados<sup>31</sup>. La colchicina como agente profiláctico en FMF reduce (o anula) la recurrencia de ataques y el riesgo de amiloidosis. El uso de esteroides sistémicos puede ser efectivo en el manejo de pacientes con TRAPS, MVK y síndrome de Blau, pero su uso continuo lleva a toxicidad inaceptable. Los agentes biológicos tienen un importante rol en el tratamiento de las EAI, demostrando efectividad en la mayoría de los casos. Las terapias bloqueantes de IL-1 (anakinra, canakinumab y rilonacept) son muy útiles en el manejo de CAPS, DIRA,

TRAPS, MKD y FMF refractaria<sup>32</sup>. El uso de terapias inhibitoras de FNT o de IL-6 puede ser útil en el manejo de pacientes refractarios. Finalmente, los inhibidores de cinasas Janus (JAK) 1/2 (baricitinib o ruxolitinib) tienen un lugar en el tratamiento de las interferonopatías.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Kastner DL, Aksentijevich I, Goldbach-Mansky R. Autoinflammatory disease reloaded: a clinical perspective. *Cell* 2010; 140: 784-90.
- International FMF Consortium. Ancient missense mutations in a new member of the RoRet gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997; 90: 797-807.
- McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999; 97: 133-44.
- McGonagle D, Aziz A, Dickie LJ, McDermott MF. An integrated classification of pediatric inflammatory diseases, based on the concepts of autoinflammation and immunological disease continuum. *Pediatr Res* 2009; 65: 38-45R.
- Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2015; 67: 288-95.
- Lachmann HJ, Hawkins PN. Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 212.
- Tunca M, Akar S, Onen F, et al. Familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine* 2005; 84: 1-11.
- Gershoni-Baruch R, Brik R, Zacks N, et al. The contribution of genotypes at the MEFV and SAA1 loci to amyloidosis and disease severity in patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1149-55.
- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases form the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2180-7.
- Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, et al. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. International Hyper-IgD Study Group. *Nat Genet* 1999; 22: 178-81.
- van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long term follow-up, clinical features and quality of life in a series of 103 patients with hyper immunoglobulinemia D syndrome. *Medicine* 2008; 87: 301-10.
- Aksentijevich I, Putnam D, Remmers EF, et al. The clinical continuum of cryopyrinopathies: novel CIAS1 mutations in North American patients and a new cryopyrin model. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1273-85.
- Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3340-8.
- Tanaka N, Izawa K, Saito MK, et al. High incidence of NLRP3 somatic mosaicism in patients with chronic infantile neurological, cutaneous, articular syndrome. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3625-32.
- Russo RAG, Katsicas MM. Chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome: two new cases with rare manifestations. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1076-9.
- Wise CA, Giliium JD, Seidman CE, et al. Mutations in CD2BP1 disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002; 11: 961-9.
- Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ, et al. An auto-inflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009; 360: 2426-37.
- Rosé CD, Aróstegui JI, Martín TM, et al. NOD2-associated pediatric granulomatous arthritis, an expanding phenotype. Study of an international registry and a national cohort in Spain. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1797-803.
- Liu Y, Ramot Y, Torrello A, et al. Mutations in preteasome subunit b type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 895-907.
- Zhou Q, Yang D, Ombrello AK, et al. Early-onset stroke and vasculopathy associated with mutations in ADA2. *N Engl J Med* 2014; 370: 911-20.
- Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, et al. An activating NLR4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet* 2014; 46: 1140-6.
- Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 507-18.
- de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanism in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 26.1-26.52
- Crow YJ. Type I interferonopathies: mendelian type I interferon up-regulation. *Curr Opin Immunol* 2015; 32: 7-12.
- Bachetti T, Chiesa S, Castagnola P, et al. Autophagy contributes to inflammation in patients with TNFR-associated periodic syndrome (TRAPS). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1044-52.
- Punzi L, Scano A, Ramonda R, Oliviero F. Gout as autoinflammatory disease: new mechanisms for more appropriated treatment targets. *Autoimmun Rev* 2012; 12:66-71.
- Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol* 2015; 159: 72-83.
- Federici S, Sormani MP, Ozen S, et al. Evidence-based provisional clinical classification criteria for autoinflammatory periodic fevers. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 799-805.
- Shinar Y, Obici L, Aksentijevich I, et al. Guidelines for the genetic diagnosis of hereditary recurrent fevers. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1599-605.
- Gattorno M, Sormani MP, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1823-32.
- ter Haar NM, Oswald M, Jeyaratman J, et al. Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1636-44.
- Russo RA, Melo-Gomes S, Lachmann HJ, et al. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single centre, real world experience. *Rheumatology* 2014; 53: 665-70.