

Enfermedades autoinflamatorias: una mirada a la inmunidad innata y su patología

Andrea Hinojosa-Azaola,* Jorge Alcocer-Varela*

* Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 75 años de edad conocido en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) desde octubre de 1959. Padres de origen libanés y un hijo con episodios de fiebre y dolor pleural desde la infancia. Inició con episodios de dolor pleurítico y abdominal a los 22 años, acompañados de fiebre hasta 39.5 °C. A los 29 años se realizó toracotomía con biopsia pleural, reportando pleuritis inespecífica. En 1964 se consolidó el diagnóstico de fiebre mediterránea familiar (FMF), por los doctores Donato Alarcón-Segovia y Horacio Jinich. En 1965 por persistencia de fiebre y dolor abdominal se realizó laparotomía exploradora con apendicectomía blanca. Dada la persistencia del cuadro, en 1971 inició azatioprina, suspendida dos años después por recurrencia del dolor, iniciando colchicina (con la cual continuó hasta julio 2005). En 1999 tuvo derrame pleural, se encontró serositis y paquipleuritis crónica. En 2001 inició tratamiento con prednisona 7.5 mg/día, suspendida en diciembre 2004. En junio 2005 presentó recaída por suspensión de colchicina.

- **1982.** Biopsia de tejido rectal descartó amiloidosis.
- **1993.** Cardiopatía isquémica (infarto anteroseptal subendocárdico. Coronariografía: lesión de la arteria coronaria izquierda a nivel de la descendente anterior), recibió tratamiento a base de isosorbide, metoprolol y ácido acetilsalicílico. En 1998 presentó insuficiencia cardiaca manejada con digoxina y diurético.

- **1996.** Síndrome de malabsorción intestinal secundario a insuficiencia pancreática exocrina, manifestado por episodios frecuentes de diarrea, sin moco o sangre, esteatorrea, flatulencia y pérdida de peso. La malabsorción intestinal se evidenció con niveles elevados de grasa en heces, D-Xilosa y carotenos disminuidos, y la insuficiencia pancreática exocrina con pancreolauril disminuida y tomografía computada abdominal con calcificaciones en el cuello del páncreas. Recibió enzimas pancreáticas, vitamina B12, ácido fólico y tetraciclina en 1996. Presentó recurrencias en febrero 2004 y abril 2005.
- **1998.** Cáncer de próstata. En 1990 con datos obstructivos urinarios, por lo que se realizó cistoscopia con evidencia de crecimiento prostático. Tratado con finasteride en 1995. De octubre 1997 a mayo 1998 presentó elevación de antígeno prostático específico. Se realizó biopsia prostática transrectal mostrando adenocarcinoma de próstata con suma de Gleason 6 (patrones 4 y 2). En julio 1998 se realizaron tomografía computada de abdomen y pelvis y gammagrama óseo que no mostraron metástasis ni extensión extraprostática, por lo que en septiembre 1998 fue sometido a prostatectomía radical, dejando como secuela incontinencia urinaria. Último antígeno prostático de 0 (diciembre 2004).
- **1999.** Biopsia de grasa periumbilical descartó amiloidosis.
- Hospitalizado en julio 2005 por edema de miembros pélicos y deterioro funcional, disnea, diarrea explosiva de cinco meses de evolución alternada

con constipación. Dentro del abordaje se suspendió la colchicina y se reinició tratamiento a base de enzimas pancreáticas presentando mejoría del cuadro. Los estudios mostraron elevación de azoados con creatinina hasta 3.4 mg/dL, FeNa 0.3%. Se determinó perfil tiroideo mostrando TSH 39.3 UI, T4 82, T3 0.86. Se inició manejo con levotiroxina con incrementos semanales. Se realizó ecocardiograma transtorácico con FEVI de 25% con miocardiopatía dilatada severa e hipocinesia generalizada con aneurisma en septo. Se consideró que el estado congestivo se debió a descompensación de insuficiencia cardiaca e hipotiroidismo. La insuficiencia renal se debió a bajo gasto cardiaco y diarrea. Durante su internamiento se detectó infección de vías urinarias y vejiga grande de paredes engrosadas asociadas a síntomas retencionistas posterior a prostatectomía. Asimismo, se encontró disminución del estado de ánimo (de tres años de evolución secundaria a muerte de un hijo), por lo que iniciaron antidepresivos. Fue egresado el 5 julio 2005 con los siguientes medicamentos: Digoxina, citalopram, omeprazol, carvedilol, amiodarona, alopurinol, colchicina, tramadol, ceftriaxona, bumetanida, levotiroxina y pancreatina.

Fue valorado en Consulta Externa de Nefrología en julio 2005 con mejoría de creatinina a 2.7 mg/dL y fue visto por última vez en Consulta Externa de Reumatología en agosto 2005, encontrándose con edema generalizado aunque de menor magnitud, con creatinina 1.9 mg/dL, débil y con atrofia muscular.

El presente caso de FMF muestra a un individuo con susceptibilidad genética (origen étnico), en quien se integró el diagnóstico con base en episodios repetidos de fiebre, dolor abdominal y serositis. Los síntomas presentados por el paciente sugieren la participación fisiopatogénica de elementos de la inmunidad innata (en particular IL-1) como citocina mediadora de la respuesta inflamatoria en este contexto.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinflamatorias comprenden un grupo heterogéneo de alteraciones íntimamente relacionadas con la regulación de la inmunidad innata; van desde los síndromes febriles hereditarios hasta enfermedades multifactoriales más frecuentes. La fisiopatología y manifestaciones clínicas de estas enfermedades requieren entender los mecanismos inmunológicos subyacentes que involucran primordialmente a la respuesta inmune innata y que tienen al inflamasoma como estructura clave.

El propósito del presente foro clínico es revisar los mecanismos fisiopatogénicos comunes y las características de las principales enfermedades autoinflamatorias. Debido a la gran heterogeneidad que existe en estas patologías se hará especial énfasis en aquéllas en las que la respuesta inmune innata y el inflamasoma juegan un papel preponderante en la fisiopatogenia.

Inflamación y respuesta inmune innata

La inflamación es la respuesta aguda a la infección y al daño tisular para limitar la agresión al organismo.¹ Es una compleja reacción de los tejidos vascularizados ante la infección, la exposición de toxinas o la lesión celular que comprende extravasación de proteínas plasmáticas y leucocitos. Paradójicamente, la inflamación no controlada y prolongada puede resultar en daño secundario y en el desarrollo de patología inmune en el huésped.

La respuesta inmune innata es la responsable de la defensa inicial ante patógenos invasores y señales de daño; a su vez, activa la respuesta inmune adaptativa para obtener como resultado una inmunidad altamente específica y duradera, mediada por la expansión clonal de linfocitos B y T antígeno-específicos.² Los componentes del sistema inmune innato han sido recientemente estudiados como mecanismos responsables en diversas enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, ateroesclerosis, asma y las alergias, entre otras.³

Los principales componentes del sistema inmune innato se resumen en el cuadro 1.

Las células del sistema inmune innato tienen receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que son codificados por línea germinal. Los patógenos exógenos son reconocidos por este conjunto de receptores que identifican los componentes de la membrana bacteriana denominados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP).^{2,4} Estas estructuras se encuentran en los microorganismos pero no en las células del huésped. Los receptores también son capaces de reconocer compuestos tóxicos, ácidos nucleicos defectuosos y proteínas intracelulares.

Los PRR del sistema inmune innato se clasifican en cuatro grupos genéticos y funcionales:

- Receptores Toll-like (TLR).
- Receptores de lectina tipo C (CLR).
- Receptores del gen inducible del ácido retinóico (RIG)-I-like (RLR).

- Proteínas de unión a dominio de nucleótido que contienen repeticiones ricas en leucina (NBD-LRR) conocidos como NLR.⁵

Inflamasomas

Los inflamasomas son plataformas moleculares responsables de la activación de las caspasas (principalmente caspasa-1), proteasas de cisteína que funcionan como mediadores de la activación y procesamiento proteolítico de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18.⁶ Estas citocinas son las responsables de perpetuar la respuesta inflamatoria y desencadenar efectos durante la infección, tales como el daño tisular, la inflamación, la autoinmunidad y la enfermedad autoinflamatoria.²

El inflamasoma constituye la piedra angular de la inmunidad innata, se sitúa en el citoplasma de neutrófilos y macrófagos y no se encuentra delimitado por una membrana. Se considera que actúa como un sensor temprano para detectar señales de daño que amenazan a la célula y de esta forma iniciar la defensa del huésped. La activación de los sensores del inflamasoma, tales como las proteínas con dominio de unión a nucleótido y la familia de las pirinas con repeticiones ricas en leucina (NLRP), desencadenan la activación de la caspasa-1 por la procaspasa-1, lo que culmina en el procesamiento de pro-IL β a la forma madura de

IL-1 β .⁷ Al menos seis inflamasomas distintos se han identificado,⁵ de los cuales, los que pertenecen a la familia de las proteínas NALP son los mejor estudiados; incluyen a los inflamasomas NALP1 y NALP3 (también conocido como NLRP3 o criopirina).⁸

La activación genética del inflamasoma NLRP3 da lugar a los síndromes de fiebre periódica asociados a criopirina (síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío FCAS, síndrome de Muckle-Wells, y trastorno multisistémico inflamatorio de inicio neonatal o síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular NOMID/CINCA).

Es importante mencionar que las alteraciones en la activación del inflamasoma no son responsables de los mecanismos fisiopatogénicos causantes de otras enfermedades autoinflamatorias (e.g. enfermedad de Crohn, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, TRAPS, síndrome de Blau, entre otras). Con objeto de describir mecanismos comunes, se hace énfasis en el inflamasoma como estructura que participa en enfermedades autoinflamatorias específicas.

El inflamasoma NALP3 contiene tres dominios: pirina (PYD), un dominio de oligomerización de nucleótido (NOD) y un dominio de repeticiones ricas en leucina (LRR). Los otros dominios del inflamasoma, denominados proteína asociada a la apoptosis tipo partícula, con dominio de reclutamiento de la

Cuadro 1. Componentes del sistema inmune innato.

Componente	Función
Barreras anatómicas	Primera línea de defensa. Compuestas por lágrimas, saliva, vellosidades y cilios en los tejidos respiratorio e intestinal.
Sistema del complemento	Cascada bioquímica de proteínas plasmáticas que funciona como mecanismo de defensa inespecífico que conlleva al reclutamiento de células fagocíticas y al marcaje de células para su destrucción.
Interleucina-1 (IL-1)	Potente mecanismo de inicio de inflamación que induce fiebre y la producción de reactantes de fase aguda.
Neutrófilos	Fagocitos que contribuyen al daño tisular durante la inflamación.
Macrófagos	Fagocitosis y muerte de microorganismos. Contribuyen a la reparación tisular. Presentación de antígenos a elementos del sistema inmune adaptativo.
Células dendríticas	Fagocitosis y presentación de antígenos.
Células NK	Nexo entre el sistema inmune innato y adaptativo.
Mastocitos, basófilos y eosinófilos	Distinguir lo propio de lo ajeno a través de la presencia o ausencia de moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Importantes en reacciones alérgicas y anafilaxia.

caspasa (CARD), CARDINAL y procaspasa-1, requieren de la activación de la criopirina para ensamblarse a su estructura.^{1,5}

La estructura del inflamasoma NALP3 se muestra en la figura 1.

Activación del inflamasoma

Una diversidad de agonistas endógenos y exógenos se han identificado como activadores del inflamasoma NALP3. Debido a que no existe evidencia de una unión directa a ligando, se ha cuestionado su función como receptor. Lo anterior ha dado lugar a la hipótesis de que NALP3 detecta los cambios en el medio celular.⁵

Entre los activadores identificados se encuentran los siguientes:^{1,2,5,9}

- Activadores estériles. Incluyen ATP, cristales de colesterol, de urato monosódico, de hidroxiapatita y de pirofosfato de calcio; glucosa, ácidos grasos libres, LDL oxidada, fibras de amiloide β ,

heparán sulfato y hialuronato. Entre los derivados del ambiente se encuentran el hidróxido de aluminio (vacunas), asbesto, sílice, polímeros de sulfato sódico dextrán y la radiación ultravioleta.

- Activadores patógenos. Derivados de bacterias (toxinas formadoras de poros, toxinas letales, flagelinas, péptido muramil, RNA, DNA). Derivados de virus (RNA, proteína M2). Derivados de hongos (β -glucanos, hifas, manan, zimosán). Derivados de protozoarios (hemozoína).

La identificación de los factores desencadenantes de la activación del inflamasoma NALP3 ha llevado a buscar una vía común de activación que ha encontrado respuesta en el incremento de las especies de oxígeno reactivo mitocondrial (mROS). El bloqueo de complejos de la cadena respiratoria en la mitocondria conlleva la acumulación de mROS con la subsecuente activación del inflamasoma.⁹ Las mitocondrias participan en las vías de señalización del sistema inmune innato, facilitando las respuestas efectoras. Se ha sugerido que las mitocondrias extracelulares intactas que producen ATP pueden funcio-

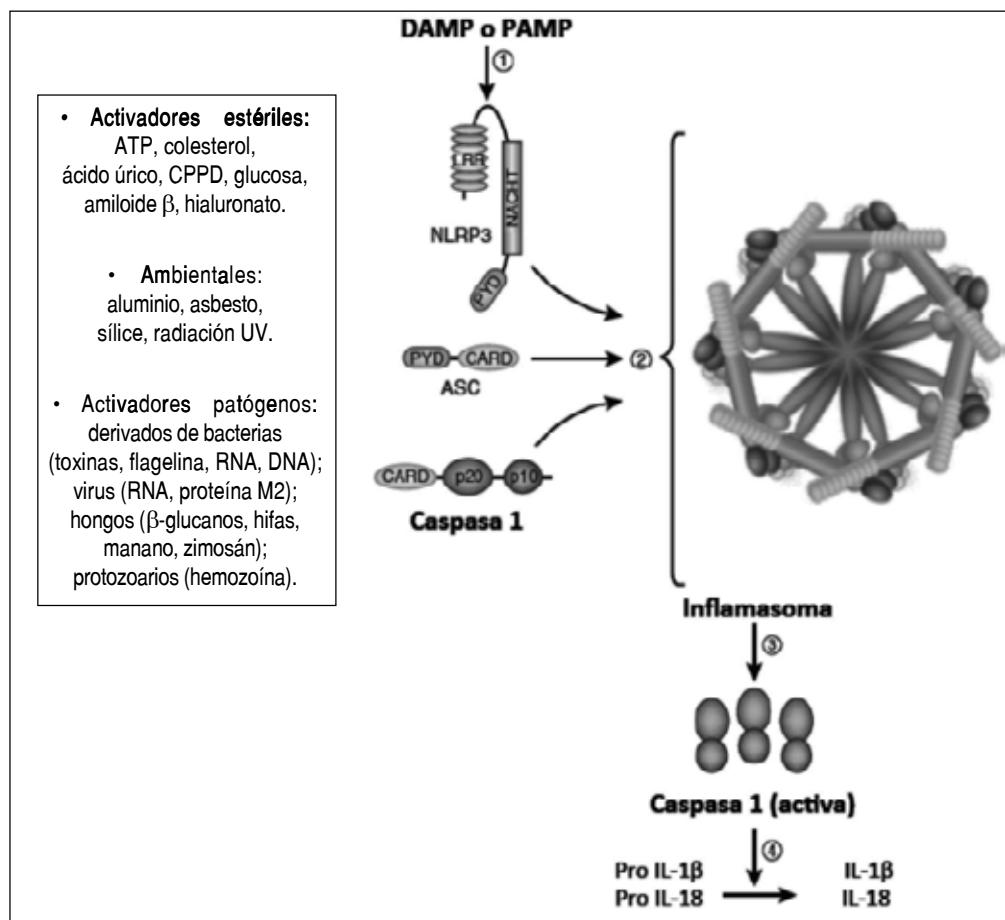


Figura 1. Inflamasoma NALP3 o criopirina. En condiciones normales, NALP3 se encuentra auto-regulado por la interacción entre el dominio NACHT y el dominio de repeticiones ricas en leucina (LRR). Este estado cambia ante una variedad de estímulos endógenos y exógenos. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o los patrones moleculares asociados a señales de daño (DAMP) exponen el dominio NACHT (1). NALP3 oligomeriza y recluta la proteína asociada a la apoptosis tipo partícula (ASC), con dominio de reclutamiento de la caspasa (CARD) y dominio de pirina (PYD), así como la forma inactiva de la caspasa 1, desencadenando su activación (2 y 3). La forma activa de la caspasa 1 es mediadora de la maduración y secreción de las citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18, responsables del espectro de manifestaciones clínicas presentes en las enfermedades autoinflamatorias (4). Modificada de Davis, et al. (2011).⁵

nar como patrones moleculares asociados a daño (DAMP), ya que promueven las respuestas inflamatorias innatas a través del inflamasoma NALP3.^{10,11} La mitofagia, mecanismo especializado de la autofagia mitocondrial, funciona como freno a la activación del inflamasoma al mediar la depuración de mROS; mientras que la inhibición de este mecanismo afecta la producción de IL-1 β e IL-18.¹² Lo anterior muestra la importancia de las mitocondrias para orquestar la respuesta inflamatoria ante el estrés celular y, más aún, para vincular las vías del metabolismo energético, la muerte celular y la inmunidad innata.

Papel de la IL-1 β en la autoinflamación

La activación del inflamasoma tiene como desenlace la liberación de IL-1 β , citocina proinflamatoria producida esencialmente por las células mieloides que tiene efectos pleiotrópicos. Esta citocina juega un papel fundamental en los síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS); en enfermedades autoinflamatorias hereditarias (fiebre mediterránea familiar FMF, TRAPS, artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné PAPA e hiperimmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica HIDS), así como en otras enfermedades reumáticas como la artritis idiopática juvenil, la enfermedad de Still del adulto y la gota.³

Los efectos biológicos de la IL-1 β incluyen:^{13,14}

- **Fiebre.** Por aumento de la síntesis de ciclooxygenasa-2 a nivel hipotalámico que activa al centro termorregulador.
- **Estimulación endotelial.** Los receptores de IL-1 endoteliales desencadenan la producción de prostaglandina E, con la consecuente liberación de neutrófilos por la médula ósea. Produce un exantema cutáneo y la síntesis de IL-6, que a su vez estimula a los hepatocitos para la síntesis de proteínas de fase aguda.
- **Estimulación de la médula ósea.** Movilización de progenitores de granulocitos, con la consecuente neutrofilia, así como trombocitosis por aumento de IL-6.
- **Incremento en la expresión de moléculas de adhesión** en las células endoteliales e inducción de resorción ósea.

Debido a que IL-1 β es el mediador común en las enfermedades autoinflamatorias, las alternativas te-

rapéuticas que bloquean esta citocina se han convertido en las principales estrategias en el manejo de estas patologías.

Si bien la IL-1 β es responsable de mediar algunos de los síntomas presentes en las enfermedades autoinflamatorias, debe entenderse la inflamación aguda y crónica como un proceso complejo en el que participan de manera conjunta los elementos de la respuesta inmune innata y adaptativa, a través de una cascada en la que intervienen inductores, sensores, mediadores y efectores.

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Los síndromes autoinflamatorios son alteraciones del sistema inmune innato en que no participan autoanticuerpos o células T antígeno-específicas, y que se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre e inflamación sistémica en ausencia de infección.

La primera descripción de una condición clínica caracterizada por dolor abdominal, torácico y de extremidades, de presentación periódica, se atribuye a Heberden en 1802; en 1940 se describieron por vez primera los síndromes periódicos asociados a criopirina; en 1997 se identificó el gen asociado con FMF en el cromosoma 16, y en 1999 Dan Kastner sugirió el concepto de enfermedades autoinflamatorias.^{9,14-16} Actualmente, a más de diez años de acuñarse el término, se ha avanzado en la identificación de las mutaciones genéticas responsables de los síndromes periódicos asociados a criopirina y en la clasificación de estas enfermedades, incluyendo un amplio espectro de situaciones clínicas.

*Masters, et al.*¹⁷ propusieron la siguiente clasificación provisional con enfoque molecular/funcional de las enfermedades autoinflamatorias:

- **Tipo 1. Trastornos de la activación de IL-1 β (inflamasomapatías).**
 - *Intrínsecos.* CAPS, síndrome de Muckle-Wells, NOMID/CINCA.
 - *Extrínsecos.* FMF, PAPA, osteomielitis multifocal crónica recurrente (CRMO), sinovitis acné pustulosis hiperostosis osteítis (SAPHO), síndrome de Majeed, HIDS, mola hidatiforme recurrente, deficiencia del agonista del receptor de IL-1 (DIRA).
 - *Complejas/adquiridas.* Gota/pseudogota, trastornos fibrosantes, diabetes mellitus tipo 2, síndrome de Schnitzler.

- Tipo 2. Trastornos de la activación de NF-κB.
 - Enfermedad de Crohn, síndrome de Blau, fiebre periódica de Guadeloupe (FCAS2).
- Tipo 3. Trastornos en el plegamiento de las proteínas del sistema inmune innato.
 - TRAPS, espondiloartropatías.
- Tipo 4. Trastornos del complemento.
 - Síndrome hemolítico urémico atípico, degeneración macular relacionada con la edad.
- Tipo 5. Trastornos de la señalización de citocinas.
 - Querubismo.
- Tipo 6. Activación de macrófagos.
 - Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar y secundaria, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli, síndrome linfoproliferativo ligado al X, síndrome de Hermansky-Pudlak, ateroesclerosis.

Si bien la clasificación anterior es amplia y abarca diversas enfermedades, otros autores también han considerado dentro del espectro de las enfermedades autoinflamatorias a patologías reumáticas que cursan con fiebre, tales como el Behcet, la artritis idiopática juvenil y la enfermedad de Still.⁴

Las enfermedades autoinflamatorias tienen el común denominador de episodios recurrentes de fiebre e inflamación con afección en serosas y articulaciones.¹⁸ Sin embargo, cada uno de estos cuadros presenta características clínicas y fenotípicas distintivas.

En el cuadro 2 se resumen las principales enfermedades autoinflamatorias y sus características.^{15,16,19-21}

DIAGNÓSTICO

Establecer el diagnóstico de las enfermedades autoinflamatorias constituye un reto, debido a que existen casos en los que el patrón de herencia es ambiguo, la etnicidad es atípica, las características clínicas no corresponden a algún síndrome en particular o hay sobreposición de ellas. En el diagnóstico diferencial de estas patologías que cursan con fiebre recurrente deben considerarse infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes.

Durante los ataques, todas las enfermedades autoinflamatorias cursan con elevación de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, VSG y proteína C reactiva, PCR). En la FMF además hay elevación de fibrinógeno y proteína sérica asociada a amiloide (SAA), así como neutrofilia.¹⁶ En HIDS, el diagnóstico se hace con la elevación sérica de IgD (> 100 UI/mL) en dos ocasiones con un mes de diferencia, así como la actividad reducida de Mevalonato Cinasa (MVK).¹⁵ También pueden cursar con trombocitosis, anemia de enfermedad crónica, gammaglobulina policlonal (TRAPS) y eosinofilia (CAPS).

En los últimos años se ha avanzado en el estudio y la epidemiología de estas enfermedades poco frecuentes. Se han diseñado bases de datos electrónicas (Infevers)²² con objeto de registrar las mutaciones genéticas responsables de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias. Esta base incluye ocho genes y más de 540 variantes de secuencias. Asimismo, se creó un registro electrónico internacional de las enfermedades autoinflamatorias (Eurofever)²³ que recientemente informó las características demográficas de 1,880 pacientes pertenecientes a 31 países. Las enfermedades incluidas en este registro fueron: FMF, TRAPS, CAPS, MKS, síndrome de Blau, PAPA, FCAS, DIRA, CRMO, PFAPA y Bechet.

En el abordaje de los pacientes con sospecha de enfermedades autoinflamatorias hereditarias que cursan con fiebre recurrente se recomienda inicialmente excluir otras patologías e investigar la historia familiar y las características clínicas. Si lo anterior no permite establecer el diagnóstico, se realiza el análisis de las mutaciones genéticas específicas para la entidad en sospecha.²⁴ Se ha identificado que las siguientes características correlacionan independientemente con la positividad para el análisis genético en pacientes pediátricos con FMF, HIDS y TRAPS: menor edad al inicio, historia familiar de fiebre periódica, dolor torácico y abdominal, diarrea y úlceras orales.²⁵

TRATAMIENTO

La baja prevalencia de estas enfermedades, la variabilidad en la frecuencia de los ataques y la mejoría en algunos casos a través del tiempo, dificultan los ensayos clínicos controlados. En gran medida, la evidencia del tratamiento de estas afecciones deriva de estudios con un número reducido de pacientes. Asimismo, se ha reconocido la dificultad para detectar IL-1 en fluidos biológicos humanos.²⁶

El tratamiento de los ataques de FMF se basa en antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y opioides.

Cuadro 2. Enfermedades autoinflamatorias.

Enfermedad autoinflamatoria	Herencia, genes y proteínas involucradas	Características
Fiebre mediterránea familiar (FMF)	Autosómica recesiva. Gen <i>MEFV</i> (16p13). Pirina (marenostrina).	Judíos, turcos, armenios, árabes, italianos. Inicio < 20 años. Ataques recurrentes, de frecuencia variable, duran 1-3 días. Fiebre, serositis, afección escrotal, eritema tipo erisipela, artritis. En ocasiones desencadenados por menstruación, ayuno, estrés y trauma. Desarrollan amiloidosis.
Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS)	Autosómica dominante o <i>de novo</i> . Gen <i>TNFRSF1A</i> (12p13). Receptor 1 de TNF.	Norte de Europa (Irlanda, Escocia). Inicio < 20 años. Ataques recurrentes, con duración < 14 días, sin desencadenantes. Fiebre, conjuntivitis, edema periorbitario, mialgias, dolor abdominal, artritis, pleuritis. Niveles bajos de TNFR1 durante remisión. Infrecuente desarrollo de amiloidosis.
Hiperimmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódica (HIDS)	Autosómica recesiva. Gen <i>MVK</i> (12p24). Mevalonato cinasa.	Norte de Europa. Inicio en < 1 año de edad. Ataques cada 1-2 meses, precipitados por inmunizaciones, con duración de 4-6 días. Fiebre, diarrea, linfadenopatía cervical, dolor abdominal, vómito, cefalea, artralgias. Elevación de IgD sérica y mevalonato aciduria durante ataques.
Síndrome autoinflamatorio familiar asociado a frío (FCAS)	Autosómica dominante. Gen <i>CIAS1</i> (1q44). Criopirina.	Europeos. Inicio en la infancia. Precipitado por exposición al frío. Ataques de 24-48 h de duración. Fiebre, artralgias, dermatosis urticariaforme, conjuntivitis. Desarrollan amiloidosis.
Síndrome de Muckle-Wells (MWS)	Autosómica dominante. Gen <i>CIAS1</i> (1q44). Criopirina.	Norte de Europa. Inicio neonatal o en la infancia. Precipitado por el frío. Ataques diarios, con empeoramiento por las tardes. Dermatosis urticariaforme, conjuntivitis, sordera sensorineural, artralgias/artritis. Desarrollan amiloidosis.
Trastorno multisistémico inflamatorio de inicio neonatal o síndrome crónico infantil neurológico, cutáneo y articular (NOMID/CINCA)	Autosómica dominante. Gen <i>CIAS1</i> (1q44). Criopirina.	Todos los grupos étnicos. Inicio en los primeros seis meses. Sin precipitantes. Ataques continuos de fiebre, dermatosis urticariaforme, meningitis aséptica crónica, artropatía deformante, formación ósea epifisial, sordera sensorineural, papiledema, hepatoesplenomegalia y retraso mental. Desarrollan amiloidosis.
Artritis piógena estéril, pioderma gangrenoso y acné (PAPA)	Autosómica dominante. Gen <i>CD2BP1/PSTPIP</i> (15q24).	Norte de Europa. Inicio en la infancia, sin precipitantes. Ataques continuos, con artritis piógena estéril destructiva, pioderma gangrenoso y acné.
Síndrome de Blau	Autosómica dominante. Gen <i>CARD15/NOD2</i> (16q12). CARD15.	Todos los grupos étnicos. Inicio en la infancia, sin precipitantes. Ataques continuos con poliartritis granulomatosa, uveitis, iridociclitis y eritema papular granulomatoso.
Síndrome de estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA)	Esporádica.	Todos los grupos étnicos. Inicio a los 2-5 años, ataques cada 4-6 semanas, de 3-5 días de duración. Fiebre, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis cervical.

TNFRSF1A: superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral 1A. TNFR1: receptor 1 del factor de necrosis tumoral. MVK: mevalonato cinasa. CIAS1: síndrome autoinflamatorio inducido por frío.

La colchicina es el fármaco de elección para la profilaxis de los ataques y la prevención de amiloidosis. A dosis continua de 1-2 mg/d previene y reduce los síntomas en 95% y elimina casi por completo el riesgo de amiloidosis.¹⁶

En los pacientes con TRAPS los ataques se tratan con corticoesteroides en ciclos cortos de 7-10 días. El bloqueo de TNF con Etanercept ha mostrado mejorar la actividad de la enfermedad y la reducción de la dosis de corticoesteroides.²⁷ Anakinra, un antagonista selectivo recombinante del receptor de IL-1 (IL-1Ra), ha mostrado mejoría sostenida de los síntomas y de los reactantes de fase aguda, incluyendo SAA.²⁸

No se conoce un tratamiento efectivo en los pacientes con HIDS. El uso de antiinflamatorios, corticoesteroides, colchicina y talidomida no ha mostrado eficacia. Algunos estudios han mostrado reducción en la duración de los ataques con simvastatina.²⁹ Existen reportes de casos en los que Etanercept ha mostrado reducción en la frecuencia y gravedad de los síntomas, sin evidenciar cambios en los niveles séricos de IgD ni en los niveles urinarios de mevalonato.³⁰ Estos resultados deben interpretarse con cautela debido al número reducido de pacientes incluidos en los estudios.

En los pacientes con FCAS, NOMID/CINCA y MWS el tratamiento con Anakinra ha mostrado mejoría rápida y sostenida en los síntomas clínicos inducidos por el frío, en los reactantes de fase aguda y en las lesiones cocleares y leptomeníngreas.³¹⁻³³

Recientemente han surgido dos fármacos cuyo blanco terapéutico también es IL-1:

- Canakinumab. Anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra IL-1 β .
- Rilonacept. Proteína de fusión dimérica glucosilada que comprende el dominio extracelular del receptor de IL-1 y el dominio Fc de la IgG1 humana (IL-1 Trap).^{34,35}

Ambos fármacos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de CAPS. Actualmente se llevan a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de Canakinumab en síndrome de Schnitzler, TRAPS, HIDS, pioderma gangrenoso y FMF resistente a colchicina, y de Rilonacept en FMF.

CONCLUSIONES

Las enfermedades autoinflamatorias son afecciones poco frecuentes que comprenden un amplio es-

pectro de patologías caracterizadas por la alteración en la inmunidad innata. En la fisiopatogenia de algunas de estas enfermedades juega un papel clave la activación del inflamasoma mediante distintos estímulos; las manifestaciones clínicas derivan de los efectos a distintos niveles de la liberación de la citocina proinflamatoria IL-1 β . Estas patologías comparten la presencia de fiebre y ataques recurrentes de inflamación con afección a serosas y articulaciones, aunque cada enfermedad presenta manifestaciones clínicas y fenotípicas distintivas. El diagnóstico es esencialmente clínico, reservando el análisis de las mutaciones genéticas para casos específicos en las enfermedades hereditarias. En el tratamiento de estas patologías destaca el uso de colchicina, AINE, corticoesteroides, bloqueadores de TNF y los distintos antagonistas de IL-1.

PERSPECTIVAS

A pesar de los avances en el estudio de las enfermedades autoinflamatorias, aún se desconocen las correlaciones genotipo-fenotipo y la potencial influencia de factores ambientales y epigenéticos. Es necesaria la identificación de nuevos genes causales y modificadores involucrados en estas afecciones. La integración y validación de criterios clínicos, así como el desarrollo de índices de actividad en estas enfermedades sería de utilidad para estandarizar los resultados de ensayos clínicos controlados. El estudio de estas patologías y su predilección por determinados tejidos genera cuestionamientos sobre la posibilidad de respuestas aberrantes a patógenos bacterianos, lo que explicaría la naturaleza episódica de los ataques. Lo anterior encontraría respuesta en el abordaje de la asociación entre las respuestas inmunes innatas defectuosas y los componentes bacterianos.

Por último, la investigación de los mecanismos moleculares subyacentes a las enfermedades autoinflamatorias, incluyendo los mecanismos funcionales de mROS y las distintas interacciones del inflamasoma, permitirá el mejor entendimiento de la inmunidad innata en estas patologías, así como el desarrollo de nuevas terapias con blancos específicos.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Carlos Moctezuma-Velázquez (Jefe de Residentes de Medicina Interna, INCMSZ). De acuerdo con algunas clasificaciones, la enfermedad de Crohn es considerada una enfermedad autoinflamatoria dado que se han identificado polimorfismos de los receptores NOD2;

sin embargo, esta entidad tiene componentes de enfermedad autoinmune. ¿Considera que esta enfermedad debería ser categorizada en conjunto con enfermedades autoinflamatorias?

- Dr. Jorge Alcocer-Varela (INCMNSZ). La enfermedad de Crohn es un ejemplo de patología que une tanto el sistema inmune innato como el adaptativo y, por ende, presenta aspectos propios de una enfermedad autoinflamatoria y autoinmune. Una teoría unificadora respecto a esto sugiere que los polimorfismos asociados a NOD2 causan una activación inapropiada de las células mieloides del sistema inmune innato, desencadenando una respuesta con influencia de genes del sistema inmune adaptativo. De manera interesante, los NOD2 guardan semejanza estructural con las proteínas NLRP3. Lo que aún no tiene respuesta es el mecanismo por el cual las mutaciones en NOD2 causan la enfermedad inflamatoria intestinal, y es importante considerar que no es el único gen de la inmunidad innata que participa en esta enfermedad.¹⁷

2. Dra. María Teresa Bourlón de los Ríos (Jefa de Residentes de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Cuál es el papel del inflamasoma en la fisiopatogenia de otras enfermedades como la diabetes o la enfermedad aterosclerosa?

- Dr. Jorge Alcocer-Varela. La diabetes mellitus tipo 2 se ha considerado desde hace tiempo una enfermedad relacionada con el sistema inmune innato, ya que se caracteriza por elevación persistente de reactantes de fase aguda y la presencia de mediadores inflamatorios (IL-1 β e IL-6). La IL-1 β se ha relacionado a la apoptosis de las células beta pancreáticas.¹⁷ Sin embargo, es importante mencionar que no se ha encontrado asociación con variantes en genes que codifican al inflamasoma. En cuanto a la aterosclerosis, se sabe que los macrófagos y células T son mediadores de la progresión en esta patología. Por otro lado, las citocinas derivadas del inflamasoma, IL-1 β e IL-1R se encuentran aumentadas en placas arteriales y los niveles de expresión correlacionan con la gravedad de la enfermedad. Asimismo, los cristales de colesterol contribuyen tempranamente a la inflamación y daño tisular en la patogénesis de la aterosclerosis, al mismo tiempo que se reconoce que estos cristales son activadores del inflamasoma NLRP3.³⁶

3. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla (Médico Adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ). Usted

ha hablado sobre la importancia de la activación del inflamasoma secundaria a la liberación de las especies reactivas de oxígeno derivadas de las mitocondrias (ROSmt) en los pacientes con fiebre familiar del mediterráneo. ¿Considera que la reducción de los niveles de ROSmt podrían ser una maniobra terapéutica en estos enfermos además de los antagonistas de IL-1 β ? ¿o considera que se requiere más información antes de proponer alguna estrategia terapéutica?

- Dr. Jorge Alcocer-Varela. Si bien hay evidencia de que las especies de oxígeno reactivo mitocondriales en el ambiente intracelular interactúan con el inflamasoma NLRP3 desencadenando la activación de Caspasa 1 y la secreción de citocinas, esto no se ha transformado en blancos terapéuticos para el manejo de las enfermedades autoinflamatorias, por lo que se requiere más información al respecto. Asimismo, los ensayos clínicos en estas patologías enfrentan la gran dificultad de la baja frecuencia en la que se presentan y la intermitencia de las manifestaciones.

REFERENCIAS

1. Striwig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease. *Nature* 2012; 481: 278-86.
2. Khare S, Luc N, Dorfleutner A, et al. Inflammasomes and their activation. *Crit Rev Immunol* 2010; 30: 463-87.
3. Lachmann HJ, Quartier P, So A, et al. The emerging role of Interleukin-1 in Autoinflammatory Diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 314-24.
4. Touitou I. Autoinflammatory Diseases. *Best Pract Res Clin Rheum* 2008; 63: 811-29.
5. Davis BK, Wen H, Ting JP. The Inflammasome NLRs in Immunity, Inflammation, and Associated Diseases. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 707-35.
6. Ozkurede VU, Franchi L. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: role of inflammasomes in autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Immunol* 2011; 167: 382-90.
7. Mankani AK, Kubarenko A, Hornung V. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: Inflammasomes: Mechanisms of activation. *Clin Exp Immunol* 2011; 167: 369-81.
8. Drent J, van der Meer JWM. The Inflammasome -A Linebacker of Innate Defense. *N Engl J Med* 2006; 355: 730-32.
9. Goldbach-Mansky R. Immunology in clinic review series; focus on autoinflammatory diseases: Update on monogenic autoinflammatory diseases: The role of Interleukin (IL)-1 and an emerging role for cytokines beyond IL-1. *Clin Exp Immunol* 2011; 167: 391-404.
10. West AP, Shadel GS, Ghosh S. Mitochondria in innate immune responses. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 389-402.
11. Iyer SS, et al. Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 20388-93.
12. Kepp O, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondrial control of the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol* 2011; 12: 199-200.
13. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 1355-59.

14. Simon A, van der Meer JWM. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292: 86-98.
15. Padeh S. Periodic Fever Syndromes. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 577-609.
16. Lachmann HJ, Hawkins PN. Developments in the scientific and clinical understanding of autoinflammatory disorders. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 212.
17. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. Horror Autoinflammatus: The Molecular Pathophysiology of Autoinflammatory Disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 621-68.
18. McDermott MF. A common pathway in periodic fever syndromes. *TRENDS Immunol* 2004; 25: 457-59.
19. Goldsmith DP. Periodic fever syndromes. *Pediatr Rev* 2009; 30: e34-e41.
20. Hull KM, Shoham N, Chae JJ, et al. The expanding spectrum of systemic autoinflammatory disorders and their rheumatic manifestations. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 61-69.
21. Drenth J, Van Der Meer JWM. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001; 345: 1748-57.
22. Milhavet F, Cuisset L, Hoffman HM, et al. The Infeveres Autoinflamatory Mutation Online Registry: Update with new genes and functions. *Hum Mutat* 2008; 29: 803-08.
23. Toplak N, Frenkel J, Ozen S, et al. An International registry in Autoinflammatory diseases: The Eurofever experience. *Ann Rheum Dis* 2012 Feb 29 (Epub ahead of print).
24. Samuels J, Ozen S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: Evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 108-17.
25. Gattorno M, Sormani P, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. *Arthritis Rheum* 2008; 55: 1823-32.
26. Lachmann HJ, Lowe P, Felix SD, et al. In vivo regulation of Interleukin 1 β in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes. *J Exp Med* 2009; 206: 1029-36.
27. Drewe E, McDermott EM, Powell PT, et al. Prospective study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1B fusion protein, and case study of anti-tumour necrosis factor receptor superfamily 1A fusion protein, in tumour necrosis factor associated periodic syndrome (TRAPS): Clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology* 2003; 42: 235-39.
28. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of Anakinra in patients with Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1516-20.
29. Church LD, Churchman SM, Hawkins PN, et al. Hereditary autoinflammatory disorders and biologics. *Springer Semin Immunol* 2006; 27: 494-508.
30. Takada K, Aksentijevich I, Mahadevan V, et al. Favorable preliminary experience with Etanercept in two patients with the Hyperimmunoglobulinemia D and Periodic Fever Syndrome. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2645-51.
31. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle D, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet* 2004; 364: 1779-85.
32. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease response to Interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med* 2006; 355: 581-92.
33. Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al. Spectrum of clinical features on Muckle-Wells syndrome and response to Anakinra. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 607-12.
34. Dhimolea E. Canakinumab. *mAbs* 2010; 2: 3-13.
35. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, et al. Efficacy and safety of Rilonacept (Interleukin-1 Trap) in patients with Cryopyrin-Associated periodic syndromes. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2443-52.
36. Lukens JR, Dixit VD, Kanneganti TD. Inflammasome activation in obesity-related inflammatory diseases and autoimmunity. *Discov Med* 2011; 12: 65-74.

Reimpresos:

Dr. Jorge Alcocer-Varela

Depto. de Inmunología y Reumatología
Vasco de Quiroga, Núm. 15
Col. Sección XVI
14080, México, D. F.
Tel.: 55 5655-5954,
Fax: 55 5573-2096

*Recibido el 18 de mayo 2012.
Aceptado el 30 de julio 2012.*