



Revisión

Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias

Juan I. Aróstegui

Unidad de Enfermedades Autoinflamatorias, Servicio de Inmunología, Hospital Clínic, Villarroel, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de enero de 2010

Aceptado el 10 de enero de 2010

On-line el 13 Mayo 2010

Palabras clave:

Enfermedades autoinflamatorias

Síndromes hereditarios de fiebre periódica

Respuesta inmune innata

Inflamasoma

Nod-like receptor

Pirina

Interleucina-1beta

TNF

R E S U M E N

Las enfermedades autoinflamatorias sistémicas engloban un conjunto de enfermedades poco frecuentes caracterizadas todas ellas por la presencia de episodios inflamatorios agudos y recurrentes, que son consecuencia de una disregulación del control del proceso inflamatorio. Desde sus respectivas descripciones clínicas, se había observado un claro patrón hereditario mendeliano para algunas de ellas. En fechas recientes se han identificado los defectos genéticos y moleculares subyacentes al identificarse mutaciones responsables de enfermedad en diferentes genes relacionados con la respuesta inmune innata y con la inflamación. A lo largo de la presente revisión se abordarán de una manera actualizada los principales aspectos clínicos, fisiopatológicos y terapéuticos de las diferentes enfermedades autoinflamatorias hereditarias.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Hereditary systemic autoinflammatory diseases

A B S T R A C T

Systemic autoinflammatory diseases encompass different rare clinical entities characterized by recurrent acute inflammatory episodes secondary to a dysregulated inflammatory process. Since their first clinical descriptions, the Mendelian hereditary nature of some of them became evident, with their genetic and molecular basis being recently elucidated. There are disease-causing mutations in genes encoding for different proteins involved in the innate immune response and inflammation. Herein, we will introduce the reader to an updated review of the main clinical, physiopathological and therapeutic features of the different hereditary systemic autoinflammatory diseases.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El concepto de enfermedad autoinflamatoria sistémica fue propuesto en 1999 por el Dr. Kastner, del National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS), para agrupar unas enfermedades con manifestaciones clínicas y bases fisiopatológicas aparentemente similares (episodios febriles e inflamatorios recurrentes). Desde su aparición, se estableció una contraposición entre dichas enfermedades y las enfermedades autoinmunes, con las cuales pueden compartir ciertas semejanzas clínicas, pero con las que presentan evidentes diferencias fisiopatológicas, al no detectarse en las enfermedades autoinflamatorias los marcadores de una respuesta autoinmune (autoanticuerpos a títulos elevados o células T específicas de antígenos propios)¹. En la actualidad, se

propone la disregulación del proceso inflamatorio como base fisiopatológica común para todas las enfermedades autoinflamatorias. Como veremos a lo largo de esta revisión, algunas de estas enfermedades autoinflamatorias son hereditarias, con un típico patrón mendeliano, consecuencia de mutaciones que afectan a genes codificantes para proteínas implicadas directamente con la inflamación y su regulación².

Desde su definición, el número de enfermedades autoinflamatorias hereditarias ha ido aumentando lentamente, debido a un mayor conocimiento de las mismas y a los avances de la genética³. Si bien existen diferentes clasificaciones, en la presente revisión emplearemos aquella que tiene por criterio la periodicidad o persistencia del proceso inflamatorio subyacente, diferenciando claramente 2 grandes grupos: los síndromes hereditarios de fiebre periódica y las enfermedades autoinflamatorias hereditarias persistentes (ver tabla 1).

Correo electrónico: jjaroste@clinic.ub.es

Tabla 1
Clasificación de las enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias, genes responsables y tipo de herencia

Síndromes hereditarios de fiebre periódica	Fiebre mediterránea familiar–FMF Síndrome periódico asociado al receptor del TNF–TRAPS		Gen <i>MEFV</i> -AR Gen <i>TNFRSF1A</i> -AD
Enfermedades autoinflamatorias persistentes	Síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica–HIDS Criopirinopatías o síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS)	Síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío-FCAS Síndrome de Muckle-Wells Síndrome CINCA-NOMID	Gen <i>MVK</i> -AR Gen <i>NLRP3</i> (<i>CIAS1</i>)-AD
	Artritis Granulomatosa Pediátricas	Síndrome de Blau Sarcoidosis de inicio precoz	Gen <i>NOD2</i> -AD
	Síndrome de artritis piogénica estéril, pioderma gangrenoso y acné quístico–PAPA		Gen <i>CD2BP1</i> -AD

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva.

Tabla 2
Principales características de los síndromes hereditarios de fiebre periódica

	FMF	HIDS	TRAPS
Parámetros temporales			
Debut	<20 años	<12 meses	<10 años
Duración	1–3 días	4–6 días	>7 días
Periodicidad	10–12/año	9–10/año	3–6/año
Fiebre	Sí	Sí	Sí
Manifestaciones digestivas	Muy frecuentes Peritonitis estéril	Frecuentes Dolor abdominal, diarrea	Muy frecuentes Dolor abdominal
Manifestaciones articulares	Frecuentes Poliartralgias Monoartritis	Frecuentes Poliartralgias Artritis ocasionales	Frecuentes Poliartralgias Monoartritis
Mialgias	Ocasionales	Ocasionales	Muy frecuentes Migratorias
Manifestaciones cutáneas	Eritema tipo erisipela	Exantema maculopapular	Exantema eritematoso migratorio
Manifestaciones oculares	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Muy frecuentes Edema periorbital Conjuntivitis
Adenopatías	Ocasionales	Muy frecuentes (98%)	Ocasionales
Amiloidosis	Variable	Muy infrecuente	Variable (2–25%)
Gen	<i>MEFV</i>	<i>MVK</i>	<i>TNFRSF1A</i>
Proteína	Pirina/Marenostrina	Mevalonato Kinasa	Receptor 1 del TNF
Patrón de herencia	Autosómica recesiva (en discusión)	Autosómico recesivo	Autosómico dominante

Antes de entrar en detalle en ellas, creemos conveniente comentar una serie de premisas válidas para todas ellas. Debido a su baja prevalencia, deben ser consideradas como enfermedades raras (menos de 5 casos/10.000 habitantes, según criterio de la UE), y consecuentemente, es posible que su difusión dentro de la comunidad médica sea limitada. Por otro lado, a pesar de tratarse de enfermedades hereditarias, la presencia de antecedentes familiares de la enfermedad suele ser baja ($\approx 10\%$ de los casos), hecho que va a dificultar su diagnóstico definitivo. Finalmente, no existen marcadores de laboratorio específicos para cada una de estas enfermedades, con la excepción de las pruebas genéticas. Por todo ello, en la práctica clínica diaria, es difícil alcanzar su diagnóstico definitivo, pudiendo observarse retrasos más o menos importantes desde el debut de la enfermedad hasta su diagnóstico, la realización de múltiples pruebas complementarias y la aparición de complicaciones por el curso natural de la enfermedad.

Síndromes hereditarios de fiebre periódica

En este grupo se engloban un conjunto de enfermedades caracterizadas por la aparición de episodios inflamatorios agudos, autolimitados, de duración variable y recurrentes de forma periódica⁴. Se pueden identificar en ellas unos parámetros temporales (edad de inicio y duración y periodicidad de los episodios) sumamente útiles para su diagnóstico diferencial. Las principales enfermedades de este grupo son la Fiebre Mediterránea Familiar (FMF), el síndrome periódico asociado al receptor 1 del TNF (TRAPS) y el síndrome de hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS) (tabla 2).

Fiebre mediterránea familiar

La FMF es la enfermedad autoinflamatoria hereditaria más frecuente a nivel mundial. Afecta fundamentalmente a poblaciones ribereñas del Mediterráneo, con una elevada incidencia en determinadas poblaciones de su cuenca oriental (turcos, armenios, judíos y árabes)^{4–6}. No existen datos sobre su incidencia real en nuestro país. No obstante, su mayor difusión entre la comunidad médica y la disponibilidad de análisis genéticos para su diagnóstico definitivo han permitido la identificación de múltiples casos en nuestro país durante la última década.

Las primeras descripciones de la FMF datan de inicios del siglo XX, observándose ya que es una enfermedad con episodios inflamatorios agudos, de duración breve (48–72 h), que recurren periódicamente cada 3–5 semanas, si bien con cierta variabilidad de unos pacientes a otros. Las principales manifestaciones clínicas son: 1) fiebre (96%); 2) serositis inflamatoria aséptica, siendo el peritoneo y la pleura las serosas más frecuentemente afectadas (92% y 57% respectivamente); 3) manifestaciones músculo esqueléticas, como poliartalgias, polimialgias y menos frecuentemente artritis; 4) manifestaciones cutáneas, y 5) una intensa reacción de fase aguda^{2,4–6}. Durante los intervalos intercrisis, los pacientes pueden estar totalmente libres de síntomas o presentar algunos de ellos de forma menos intensa.

Como consecuencia de estos episodios inflamatorios recurrentes, no controlados a lo largo de los años, algunos pacientes desarrollan síntomas clínicos por el depósito de la proteína amiloidea en diferentes órganos (amiloidosis secundaria), siendo el riñón el más frecuentemente afectado, presentándose habitualmente como una insuficiencia renal crónica^{5,7}. Curiosamente, antes

del advenimiento de la colchicina, el fallo renal en edades tempranas (3.^a–4.^a década) era una de las principales causas de mortalidad de los pacientes con FMF. En la actualidad, el tratamiento de elección es la colchicina v.o., resultando eficaz para el control total o parcial de los episodios en un 85–95% de los casos^{8–10}.

Desde antiguo se tenía la noción que la FMF era una enfermedad transmisible a la descendencia, y clásicamente se le asignó un patrón de herencia autosómico recesivo. En 1997, 2 grupos internacionales descubrieron su base genética, al identificar mutaciones causantes de la enfermedad en un gen nuevo que denominaron *MEFV* (por *ME*diterranean *F*e*V*er), que codifica para la proteína pirina/marenostrina^{11,12}. Se desconocen muchas de sus funciones, pero diferentes investigaciones apuntan a un posible papel como regulador negativo del inflammasoma, un complejo multiproteico encargado de generar la forma activa de caspasa 1 y de las citocinas proinflamatorias IL-1beta, IL-18 e IL-33¹³.

Desde ese año 1997, el análisis mutacional del gen *MEFV* se ha consolidado como la prueba diagnóstica definitiva para la FMF, permitiendo diferenciarla de otras enfermedades autoinflamatorias y ofrecer un adecuado consejo genético. Sin embargo, una de las consecuencias de estos estudios es la reconsideración de su patrón de herencia, actualmente en debate, debido a que hasta un 40% de pacientes diagnosticados clínicamente de FMF en los países occidentales son portadores de un solo alelo mutado, resultado que sería compatible con un patrón de herencia dominante¹⁴.

Síndrome periódico asociado al receptor de TNF (TRAPS)

La primera descripción de esta enfermedad data de 1982, cuando se da a conocer una gran familia irlandesa escocesa con múltiples miembros afectados de un síndrome hereditario de fiebre periódica. La enfermedad presentaba ciertas semejanzas con la FMF, pero existían evidentes diferencias, tales como un claro patrón hereditario dominante y episodios inflamatorios muy prolongados, de hasta varias semanas. Por todo ello, para contraponerla a la FMF, el primer nombre que recibió fue el de Fiebre Hiberniana Familiar (FHF)¹⁵. Posteriormente, se fueron describiendo nuevos casos, tanto familiares como esporádicos, que recibieron nombres diferentes tales como Fiebre Periódica Benigna, FMF dominante y Fiebre Periódica Dominante con amiloidosis^{16,17}.

Desde un punto de vista clínico la enfermedad debuta en edad pediátrica (por debajo de los 10 años) y presenta episodios agudos prolongados (1–4 semanas) que recurren periódicamente cada 3–4 meses. Las principales manifestaciones clínicas son: 1) fiebre; 2) mialgias migratorias, debidas a una fascitis inflamatoria; 3) exantema cutáneo migratorio, centrífugo, localizado en las áreas cutáneas superficiales a los grupos musculares afectados por la fascitis; 4) serositis inflamatoria aséptica, siendo el peritoneo la serosa más afectada (92%); 5) manifestaciones oculares, tales como edema periorbital y conjuntivitis, y 6) una intensa reacción de fase aguda¹⁸. A semejanza de la FMF, la amiloidosis secundaria es su principal complicación, apareciendo con una prevalencia mayor que en la FMF (hasta en el 25% de los casos)¹⁸. Curiosamente, el principal factor de riesgo para dicha complicación parece ser el tipo de mutación responsable de la enfermedad.

Desde la primera descripción del síndrome, quedó claramente establecido un patrón de herencia autosómico dominante. En 1999 fue descubierta su base genética al identificarse mutaciones causantes de enfermedad en el gen *TNFRSF1A*, que codifica para el receptor 1 del TNF (también denominado p55 y CD120a). Para intentar unificar los diferentes nombres dados a la enfermedad y asociarla con su base fisiopatológica, en 1999 se propuso el acrónimo TRAPS (*TNF Receptor-Associated Periodic Syndrome*) para designarla¹. Desde entonces han sido reportadas más de 50 mutaciones causantes de enfermedad, disponibles en

la base de datos mutacional INFEVERS (dirección electrónica: <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/infevers>)¹⁹.

Hasta 1999, el principal tratamiento del síndrome TRAPS eran los corticoides, generalmente a dosis elevadas y durante periodos prolongados¹⁸. Los efectos secundarios de dicho tratamiento, asociado a la edad pediátrica de muchos de los pacientes, obligaban a la búsqueda de alternativas terapéuticas. La identificación de la base molecular de la enfermedad en uno de los receptores del TNF permitió el empleo de agentes bloqueantes del TNF (etanercept), con resultados clínicos muy satisfactorios^{18,20}. No obstante, con estos fármacos se ha observado una disociación entre la repuesta clínica (generalmente muy buena) y la respuesta bioquímica (muy variable, con oscilaciones importantes de los parámetros inflamatorios)^{21,22}. Por todo ello, para intentar obtener buenas respuestas clínicas y bioquímicas, y disminuir consecuentemente el riesgo de amiloidosis, se ha empleado recientemente y con éxito el bloqueante de la IL-1 anakinra^{23,24}.

Síndrome de Hiper-IgD y fiebre periódica (HIDS)

Conocido también como Fiebre Holandesa, este síndrome fue descrito en 1984 por el Dr. van der Meer²⁵. En la actualidad hay más de 200 casos identificados en el registro internacional de la enfermedad (dirección electrónica: <http://www.hids.net>). Si bien al principio la mayoría de los pacientes eran centroeuropeos, especialmente holandeses y franceses, en la actualidad han sido identificados múltiples casos en poblaciones no centroeuropeas.

Clínicamente, la enfermedad debuta a edades muy tempranas (por debajo de los 12 meses) y presenta episodios inflamatorios agudos de duración intermedia (5–6 días), que recurren periódicamente cada 5–6 semanas. Curiosamente, las inmunizaciones del calendario vacunal se identifican como factores desencadenantes de los episodios agudos. Las principales manifestaciones clínicas son: 1) fiebre; 2) linfadenopatías inflamatorias laterocervicales, bilaterales; 3) aftas orales; 4) exantema cutáneo; 5) serositis inflamatoria aséptica; 6) una reacción de fase aguda; 7) un incremento policlonal de IgD e IgA, y 8) incremento de la excreción urinaria de ácido mevalónico durante los episodios agudos, no en el intervalo intercrisis^{26,27}. A diferencia de lo comentado para la FMF y el síndrome TRAPS, la amiloidosis secundaria no es una complicación frecuente de este síndrome, habiendo sido descritos solo 3 casos hasta la actualidad^{28,29}.

El síndrome HIDS presenta un patrón de herencia autosómico recesivo, y en 1999 fue descubierta su base genética al identificarse mutaciones causantes de la enfermedad en el gen *MVK*, que codifica para el enzima mevalonato kinas^{30,31}. Curiosamente, este mismo gen había sido identificado como responsable de la aciduria mevalónica, una grave metabolopatía³². En la actualidad se cree que ambas enfermedades son los extremos de un espectro continuo de gravedad. Así, la aciduria mevalónica representaría la forma más grave, como consecuencia de una pérdida total y permanente de la actividad del enzima mevalonato kinas, mientras que el HIDS sería la forma más leve, provocada por una pérdida parcial, pero no total, de la actividad del enzima³³. Esta hipótesis es sustentada por la alta prevalencia en el HIDS de la mutación p.V377I, que se ha demostrado que genera una proteína con una actividad enzimática residual (3–5%)^{30,31,34}.

Desde un punto de vista terapéutico, han sido múltiples los abordajes antiinflamatorios empleados en estos pacientes (AINE, colchicina, talidomida, inmunoglobulinas i.v., corticoides, estatinas, bloqueantes del TNF, ...) existiendo por lo general respuestas muy dispares de unos pacientes a otros^{35–38}. La reciente identificación del nexo fisiopatológico entre el síndrome HIDS y el inflammasoma y la IL-1 ha permitido la aplicación del bloqueante de la IL-1 anakinra en dicho síndrome, con resultados claramente esperanzadores^{39,40}.

Enfermedades autoinflamatorias hereditarias persistentes

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

Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS) o criopirinopatías

También conocidos como síndromes urticariformes familiares, bajo este epígrafe se incluyen 3 enfermedades [síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS), síndrome de Muckle-Wells y síndrome CINCA-NOMID], inicialmente descritas como entidades no relacionadas. Todas tienen un patrón de herencia autosómico dominante, comparten un mismo mecanismo molecular y representan diferentes grados de severidad a lo largo de un espectro.

Las primeras descripciones clínicas del síndrome FCAS datan de los años 40, y representa la forma más leve dentro de los CAPS^{41,42}. Presenta un debut temprano, en muchas ocasiones en el nacimiento, y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme tras la exposición generalizada al frío, que puede acompañarse de febrícula, disconfort abdominal, conjuntivitis y artromialgias. El síndrome de Muckle-Wells fue descrito en 1962 y representa un grado de severidad intermedio⁴³. Presenta su debut durante la edad pediátrica y se caracteriza por la aparición de un exantema urticariforme, acompañado de fiebre recurrente, dolor abdominal, artromialgias, artritis. En épocas más tardías (3.ª década) pueden aparecer las complicaciones que definen el síndrome: la amiloidosis secundaria (25% de los casos) y la sordera neurosensorial progresiva (35%). El síndrome CINCA-NOMID fue descrito a comienzos de los años 80 como una entidad reumatológica independiente y diferente de la AIJ de inicio sistémico^{44,45}. Debuta en el periodo neonatal y se caracteriza por la presencia de un exantema urticariforme, una importante afectación articular (artritis recurrente o artropatías), una importante afectación neurológica (meningitis crónica aséptica, papiledema, convulsiones, sordera neurosensorial), fiebre recurrente y rasgos dismórficos.

En el año 2001 se descubrió la base molecular del síndrome FCAS y del de Muckle-Wells al identificarse mutaciones causantes de enfermedad en un gen nuevo, denominado entonces *CIAS1* y conocido en la actualidad como *NLRP3*⁴⁶. En 2002, 2 grupos independientes identificaron mutaciones en el gen *CIAS1* en pacientes con el síndrome CINCA-NOMID, estableciéndose en aquel momento el concepto de gradiente de severidad^{47,48}. El gen *NLRP3* codifica para la proteína criopirina o Nalp3, miembro de la familia de receptores citoplasmáticos Nod-like receptors (NLR), involucrados en la respuesta inmune innata. Dicha proteína forma parte del inflammasoma, 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-1beta, IL-18 e IL-33¹³. En la actualidad se considera que las mutaciones responsables de los síndromes CAPS generan una criopirina hiperfuncionante, que se traduce en una producción excesiva y no controlada de las mencionadas citocinas inflamatorias⁴⁸.

Debido a la diferente severidad de cada entidad, los tratamientos empleados en cada una de ellas han sido históricamente diferentes, oscilando desde antihistamínicos y medidas de protección frente al frío en el síndrome FCAS hasta corticoides a altas dosis en el síndrome CINCA-NOMID. Desde el descubrimiento del papel de la IL-1beta en la fisiopatología de los mismos, el tratamiento de elección de los mismos es el bloqueo de la IL-1, siendo el fármaco más empleado el anakinra, que es la forma recombinante humana del

antagonista del receptor de IL-1⁴⁹⁻⁵². No obstante, existen otros compuestos bloqueantes de la IL-1, por mecanismos diferentes, en ensayos clínicos más o menos avanzados^{53,54}.

Artritis granulomatosas pediátricas

Este grupo engloba 2 enfermedades, la sarcoidosis de inicio precoz (EOS) y el síndrome de Blau (BS), descritas como entidades clínicas independientes en los años 70-80⁵⁵⁻⁵⁸. A pesar de las grandes semejanzas clínicas y anatómo patológicas que presentaban, durante más de 20 años existió un intenso debate médico sobre si eran una o 2 enfermedades, debido a que los pacientes afectados de EOS eran pacientes sin historia familiar de enfermedad (casos esporádicos), mientras que los afectados de BS presentaban historia familiar de la enfermedad, con un patrón de herencia autosómico dominante⁵⁹. En el año 2005 quedó establecido que la base genética de ambas entidades era la misma, quedando resuelto dicho debate y proponiéndose el nombre de artritis granulomatosas pediátricas para englobar a ambas^{60,61}.

Desde un punto de vista clínico la enfermedad presenta un debut temprano (<4 años) siendo las primeras manifestaciones: 1) exantema cutáneo eritematoso discretamente granular, y 2) poliartrosis crónica simétrica, que afecta a grandes y pequeñas articulaciones y que se acompaña de una intensa tenosinovitis por infiltración granulomatosa de la sinovia. En el curso natural de la enfermedad pueden aparecer diferentes manifestaciones tales como: 1) uveítis, generalmente multifocal, agresiva y que constituye la principal causa de morbilidad en estos pacientes; 2) fiebre recurrente (50%); 3) infiltración granulomatosa en diferentes órganos (riñón, hígado, corazón), y 4) adenopatías. No existe afectación pulmonar en la forma de inicio, hecho que permite el diagnóstico diferencial con la sarcoidosis del adulto. Desde un punto de vista anatómo patológico se observan múltiples granulomas no caseificantes en diferentes órganos y tejidos⁶⁰⁻⁶².

En el año 2001 se identificaron las mutaciones causantes del BS en el gen *CARD15* (conocido en la actualidad como *NOD2*), que codifica para la proteína Nod2, que es un miembro de la familia NLR de receptores del sistema inmune innato^{63,64}. En el año 2005 se identificaron mutaciones en el mismo gen *CARD15* en pacientes afectados de EOS, siendo algunas de ellas las mismas que previamente habían sido descritas en el BS^{65,66}. La única diferencia entre ambas enfermedades es que en el BS las mutaciones eran identificadas en todos los miembros afectados de una familia, mientras en la EOS las mutaciones identificadas eran mutaciones *de novo*, que aparecen por primera vez en el paciente, y que son responsables de la ausencia de historia familiar de enfermedad (casos esporádicos). Desde el año 2001 se han identificado más de 10 mutaciones causantes de enfermedad, siendo las más prevalentes las mutaciones que se localizan en el codón 334 de la proteína (p.R334Q y p.R334W)⁶⁰⁻⁶².

El principal tratamiento de esta enfermedad ha sido la corticoterapia, a dosis elevadas y durante periodos prolongados, siendo por lo general ineficaces tratamientos antiinflamatorios menos potentes. Debido a sus efectos secundarios en pacientes pediátricos, recientemente se han empleado los agentes bloqueantes del TNF (influximab), con resultados clínicos satisfactorios⁶¹.

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

Descrito por vez primera en el año 1997, el síndrome PAPA es uno de los síndromes autoinflamatorios hereditarios más infrecuentes⁶⁷. Presenta un patrón hereditario autosómico dominante, siendo sus principales manifestaciones las articulares y las cutáneas, las cuales se presentan en momentos diferentes de la vida. La enfermedad debuta en edades tempranas (<5 años), siendo las

manifestaciones articulares las primeras en aparecer. La forma más habitual es una monoartritis recurrente, generalmente de grandes articulaciones, destructiva y con un líquido sinovial purulento y estéril. Conforme aumenta la edad, aparecen las manifestaciones cutáneas, siendo las más importantes: 1) pioderma gangrenoso, generalmente posterior a pequeños traumatismos o inyecciones, de difícil control terapéutico, y 2) acné quístico, que aparece generalmente a partir de la pubertad. Asimismo, han sido descritas otras manifestaciones clínicas menos frecuentes, como la hidradenitis supurativa^{67,68}.

La base genética de dicha enfermedad fue descubierta en el año 2002, al identificarse mutaciones responsables de la enfermedad en el gen *CD2BP1*, que codifica para la proteína psp1p1 y que desempeña un papel en la regulación de la inflamación, al interactuar físicamente con la proteína pirina/marenostrina y actuar sobre el inflammasoma^{69,70}.

Los abordajes terapéuticos de esta enfermedad han sido diversos, siendo los más empleados clásicamente los corticoides a dosis elevadas. Desde la introducción de los agentes bloqueantes de citocinas (TNF e IL-1) han aparecido diferentes case reports demostrando las excelentes respuestas clínicas a los mismos, vislumbrándose como los posibles tratamientos de elección para esta enfermedad^{71–73}.

Bibliografía

- McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, 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.
- Kastner DL, Brydges S, Hull KM. Chapter 27: Periodic fever syndromes. En: Ochs HD, Edvard Smith CI, Puck JM, editors. *Primary immunodeficiency diseases. A molecular and genetic approach*. Second edition Oxford University Press; 2007. p. 367–89.
- Brydges S, Kastner DL. The systemic autoinflammatory diseases: inborn errors of the innate immune system. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;305:127–60.
- Drenth JPH, Van Der Meer JWM. Hereditary Periodic Fever. *N Engl J Med*. 2001;345:1748–57.
- Samuels J, Aksentjevich I, Torosyan Y, Centola M, Deng Z, Sood R, et al. Familial Mediterranean fever at the millennium. Clinical spectrum, ancient mutations, and a survey of 100 American referrals to the National Institutes of Health. *Medicine (Baltimore)*. 1998;77:268–97.
- Ben-Chetrit E, Levy M. Familial Mediterranean fever. *Lancet*. 1998;351:659–64.
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Galimore JR, Sabin CA, Gilmore JD, et al. Natural History and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356:2361–71.
- Goldstein RC, Schwabe AD. Prophylactic colchicine therapy in familial Mediterranean fever. A controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1974;81:792–4.
- Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. Colchicine therapy for Familial Mediterranean Fever. A double-blind trial. *N Engl J Med*. 1974;291:934–7.
- Zemer D, Revach M, Pras M, Modan B, Schor S, Sohar E, et al. A controlled trial of colchicine in preventing attacks of familial Mediterranean fever. *N Engl J Med*. 1974;291:932–4.
- The 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.
- The French FMF Consortium. A candidate gene for familial Mediterranean fever. *Nat Genet*. 1997;17:25–31.
- Martinson F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL- β . *Mol Cell*. 2002;10:417–26.
- Dode C, Pecheux C, Cazeneuve C, Cattani D, Dervichian M, Goossens M, et al. Mutations in the *MEFV* Gene in a Large Series of Patients With a Clinical Diagnosis of Familial Mediterranean Fever. *Am J Med Genet*. 2000;92:241–6.
- Williamson LM, Hull D, Mehta R, Reeves WG, Robinson BH, Toghiani PJ. Familial hibernian fever. *Quart J Med*. 1982;51:469–80.
- Mulley J, Saar K, Hewitt G, Rüschemdorf F, Phillips H, Colley A, et al. Gene localization for an autosomal dominant familial periodic fever to 12p13. *Am J Hum Genet*. 1998;62:884–9.
- Karenko L, Pettersson T, Roberts P. Autosomal dominant "Mediterranean fever" in a Finnish family. *J Int Med*. 1992;232:365–9.
- Hull KM, Drewe E, Aksentjevich I, Singh HK, Wong K, McDermott EM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:349–68.
- Touitou I, Lesage S, McDermott MF, Cuisset L, Hoffman H, Dode C, et al. INFEVERS: an evolving mutation database for auto-inflammatory syndromes. *Hum Mut*. 2004;24:194–8.
- Drewe E, McDermott EM, Powell PT, Isaacs JD, Powell RJ. 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 receptor associated periodic syndrome (TRAPS): clinical and laboratory findings in a series of seven patients. *Rheumatology*. 2003;42:235–9.
- Hull KM, Kastner DL, Balow JE. Hereditary periodic fever. *N Engl J Med*. 2002;346:1415.
- Arostegui JI, Solis P, Aldea A, Cantero T, Rius J, Bahillo P, et al. Etanercept plus colchicine treatment in a child with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome abolishes auto-inflammatory episodes without normalising the subclinical acute phase response. *Eur J Pediatr*. 2005;164:13–6.
- Simon A, Bodar EJ, van der Hilst JCH, van der Meer JWM, Fiselier TJW, Cuppen MPJ, et al. Beneficial response to interleukin 1 receptor antagonist in TRAPS. *Am J Med*. 2004;117:208–10.
- Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1516–29.
- van der Meer JW, Vossen JM, Radl J, van Nieuwkoop JA, Meyer CJ, Lobatto S, et al. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet*. 1984;1:1087–90.
- Drenth JPH, Haagsma CJ, van der Meer JW, International Hyper-IgD study group. Hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. The clinical spectrum in a series of 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1994;73:133–44.
- van der Hilst JCH, Bodar EJ, Barron KS, Frenkel J, Drenth JPH, van der Meer JWM, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87:301–10.
- Obici L, Manno C, Muda AO, Picco P, D'Osualdo A, Palladini G, et al. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2966–9.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Andrews PA, Gallagher H, Marsh J, Breuer S, et al. AA amyloidosis complicating hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome: a report of two cases. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2010–4.
- Houten SM, Kuis W, Duran M, de Koning TJ, van Royen-Kerkhof A, Romeijn GJ, et al. Mutations in *MVK*, encoding mevalonate kinase, cause hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22:175–7.
- Drenth JP, Cuisset L, Grateau G, Vasseur C, van de Velde-Visser SD, de Jong JG, et al. International Hyper-IgD Study Group. Mutations in the gene encoding mevalonate kinase cause hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Nat Genet*. 1999;22:178–81.
- Hoffmann GF, Gibson KM, Brandt IK, Bader PI, Wappner RS, Sweetman L, et al. Mevalonic aciduria: an inborn error of cholesterol and nonsterol isoprene biosynthesis. *N Engl J Med*. 1986;314:1610–4.
- Simon A, Kremer HPH, Wevers RA, Scheffer H, de Jong JG, van der Meer JWM, et al. Mevalonate kinase deficiency: Evidence for a phenotypic continuum. *Neurology*. 2004;62:994–7.
- Cuisset L, Drenth JPH, Simon A, Vincent MF, van der Velde Visser S, van der Meer JWM, et al. Molecular analysis of *MVK* mutations and enzymatic activity in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001;9:260–6.
- Picco P, Gattorno M, Di Rocco M, Buoncompagni A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of hyper-IgD syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:904.
- Drenth JPH, Vonk AG, Simon A, Powell R, van der Meer JWM. Limited efficacy of thalidomide in the treatment of febrile attacks of the hyper-IgD and periodic fever syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;298:1221–6.
- Takada K, Aksentjevich I, Mahadevan V, Dean JA, Kelley RI, Kastner DL. Favorable preliminary experience with etanercept in two patients with the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2645–51.
- Simon A, Drewe E, van der Meer JW, Powell RJ, Kelley RI, Stalenhoef AFH, et al. Simvastatin treatment for inflammatory attacks of the hyperimmunoglobulinemia D and periodic fever syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:476–83.
- Bodar EJ, van der Hilst JCH, Drenth JPH, van der Meer JWM, Simon A. Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model. *Neth J Med*. 2005;63:260–4.
- Cailliez M, Garaix F, Rousset-Rouviere C, Bruno D, Kone-Paut I, Sarles J, et al. Anakinra is safe and effective in controlling hyperimmunoglobulinemia D syndrome-associated febrile crisis. *J Inher Metab Dis*. 2006;29:763.
- Kile RL, Rusk HA. A case of cold urticaria with an unusual family history. *J Am Med Assoc*. 1940;114:1067–8.
- Witherspoon FG, White CB, Hailey H. Familial urticaria due to cold. *Arch Dermatol Syphilol*. 1948;58:52–5.
- Muckle TJ, Wells M. Urticaria, deafness, and amyloidosis: a new heredo-familial syndrome. *QJM*. 1962;31:235–48.
- Prieur AM, Griscelli C. Arthropathy with rash, chronic meningitis, eye lesions, and mental retardation. *J Pediatr*. 1981;99:79–83.
- Prieur A-M, Griscelli C, Lampert F, Truckenbrodt H, Guggenheim MA, Lovell DJ, et al. A chronic, infantile, neurological, cutaneous and articular (CINCA) syndrome. A specific entity analysed in 30 patients. *Scand J Rheumatology*. 1987;66 Suppl:57–68.

46. Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutations of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nature Genet.* 2001;29:301–5.
47. Feldman J, Prieur AM, Quartier P, Berquin P, Certain S, Cortis E, et al. Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular Syndrome is Caused by mutations in *CIAS1*, a Gene Highly Expressed in polymorphonuclear Cells and Chondrocytes. *Am J Hum Genet.* 2002;71:198–203.
48. Ting JP-Y, Kastner DL, Hoffman HM. CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:183–95.
49. Hawkins PN, Lachmann HJ, McDermott MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:2583–4.
50. Hoffman HM, Rosengren S, Boyle DL, Cho JY, Nayar J, Mueller JL, et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004;364:1779–85.
51. Ramos E, Arostegui JI, Campuzano S, Rius J, Bousoño C, Yague J. Positive clinical and biochemical responses to anakinra in a 3-yr-old patient with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Rheumatology.* 2005;44:1072–3.
52. Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, Gelibert A, Jones J, Rubin BI, et al. Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease responsive to interleukin-1 β inhibition. *N Engl J Med.* 2006;355:581–92.
53. Hoffman HM, Throne ML, Amar NJ, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2443–52.
54. Goldbach-Mansky R, Shroff SD, Wilson M, Snyder C, Plenh S, Barham B, et al. A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the long-acting interleukin-1 inhibitor rilonacept (interleukin-1 Trap) in patients with familial cold Autoinflammatory syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2432–42.
55. North Jr AF, Fink CW, Gibson WM, Levinson JE, Schuchter SL, Howard WK, et al. Sarcoid arthritis in children. *Am J Med.* 1970;48:449–55.
56. Gluck J, Miller 3rd JJ, Summerlin WT. Sarcoidosis in a young child. *J Pediatr.* 1972;81:354–7.
57. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr.* 1985;107:689–93.
58. Jabs DA, Houk JL, Bias WB, Arnett FC. Familial granulomatous synovitis, uveitis, and cranial neuropathies. *Am J Med.* 1985;78:801–4.
59. Miller 3rd JJ. Early-onset “sarcoidosis” and “familial granulomatous arthritis (arteritis)”: the same disease. *J Pediatr.* 1986;109:387–8.
60. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, Nishikomori R, Nakata-Hizume M, Nagai S, et al. Early-onset sarcoidosis and *CARD15* mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood.* 2005;105:1195–7.
61. Rose CD, Wouters CH, Meiorin S, Doyle TM, Davey MP, Rosenbaum JT, et al. Pediatric granulomatous arthritis. An international registry. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3337–44.
62. Aróstegui JI, Arnal C, Merino R, Modesto C, Carballo MA, Moreno P, et al. *NOD2* gene-associated Pediatric granulomatous arthritis. Clinical diversity, novel and recurrent mutations and evidence of clinical improvement with interleukin-1 blockade in a Spanish cohort. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3805–13.
63. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Hafner R, et al. *CARD15* mutations in Blau syndrome. *Nat Genet.* 2001;29:19–20.
64. Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nature Rev Immunol.* 2003;3:371–82.
65. Priori R, Bombardieri M, Spinelli FR, Merlin F, Miceli-Richard C, La Cava M, et al. Sporadic Blau syndrome with a double *CARD15* mutation. Report of a case with lifelong follow-up. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21:228–31.
66. Rose CD, Doyle TM, McIlvain-Simpson G, Coffman JE, Rosenbaum JT, Davey MP, et al. Blau syndrome mutation of *CARD15/NOD2* in sporadic early onset granulomatous arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:335–73.
67. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:611–5.
68. Wise CA, Bennett LB, Pascual V, Gillum JD, Bowcock AM. Localization of a gene for familial recurrent arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2041–5.
69. Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, Lindor NM, Veile R, Bashiardes S, 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.
70. Shoham NG, Centola M, Mansfield E, Hull KM, Word G, Wise CA, et al. Pyrin binds the PSTPIP1-*CD2BP1* protein, defining familial Mediterranean fever and PAPA syndrome as disorders in the same pathway. *PNAS.* 2003;100:13501–6.
71. Dierselhuys MP, Frenkel J, Wullfraat NM, Boelens JJ. Anakinra for flares of pyogenic arthritis in PAPA syndrome. *Rheumatology.* 2005;44:406–8.
72. Stichweh DS, Punaro M, Pascual V. Dramatic improvement of pyoderma gangrenosum with infliximab in a patient with PAPA syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:262–5.
73. Cortis E, De Benedetti F, Insalaco A, Cioschi S, Muratori F, d'Urbano LE, et al. Abnormal production of tumor necrosis factor (TNF)—alpha and clinical efficacy of the TNF inhibitor etanercept in a patient with PAPA syndrome. *J Pediatr.* 2004;145:851–5.