

Enfermedades Auto-inflamatorias y los Síndromes de Fiebres Periódicas en la Infancia

Marcelo Silber

Introducción

El mantenimiento de la vida en los diferentes organismos implica la necesidad de formación de mecanismos de defensa. La palabra “inmunidad” significa “libre de encargos”, o sea, en el caso de los organismos vivos, “libre de enfermedades”.

Didacticamente, podemos dividir a la inmunidad en una **innata** y otra **adquirida**. La primera no necesita de inducción, es inespecífica y consiste básicamente de los mecanismos fagocitarios, potencializados por los sistemas de coagulación y de complemento, envolviendo los linfocitos NK (natural killer). En la inmunidad adquirida envuelve un carácter cognitivo, mecanismos específicos y de memoria con una gran participación de las células (linfocitos T) y producción de citoquinas (glicoproteínas solubles producidas por estas células y que modulan toda la respuesta inmune e inflamatoria). **Los defectos monogénicos de la inmunidad innata y/o adquirida son justamente la causa de las enfermedades auto-inflamatorias.**

Cabe resaltar que al contrario de las denominadas “enfermedades auto-inmunes” en que los títulos de auto-anticuerpos o de los linfocitos T auto-reactivos están aumentados, en las enfermedades auto-inflamatorias estos títulos están normales, ocurriendo un defecto en el mecanismo de producción y/o supresión de las citoquinas.

Las enfermedades auto-inflamatorias bien caracterizadas son relativamente raras y se desarrollan a partir de la mutación en genes únicos. El modelo de alteraciones auto-inflamatorias son los síndromes de las fiebres periódicas. Mientras tanto, otras alteraciones auto-inflamatorias que han sido identificadas en estas fiebres, cuando son frecuentes, generalmente no son importantes.

Se presenta una revisión de las enfermedades auto-inflamatorias con énfasis en el informe de los mecanismos patogénicos y fisiopatológicos. Los aspectos más importantes de las alteraciones individuales se discuten en este capítulo con descripciones de manifestaciones clínicas, diagnóstico, y tratamiento de las principales enfermedades auto-inflamatorias.

Síndrome de las fiebres periódicas

Ocasionalmente, los Pediatras se encuentran con pacientes con historia de fiebre recurrente durante meses o años, sin infección viral o bacteriana asociada. En esos casos, después de excluirse las infecciones poco comunes o graves, se vuelca la atención a las alteraciones poco comunes que caracterizan a la fiebre recurrente.

El diagnóstico en estos casos es importante por las implicaciones potenciales en la terapia, monitorización del desarrollo de amiloidosis y de la necesidad de aconsejamiento genético. Sin embargo, apesar de los avances en los exámenes diagnósticos, muchos de estos pacientes permanecen con una clasificación diagnóstica inaceptable.

Las fiebres, en la mayoría de las alteraciones, son mas episódicas y recurrentes que verdaderamente periódicas, con una potencial excepción en aquellas asociadas con las fiebres periódicas, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA). La presencia de fiebre previsible recurrente sugiere también el inicio de neutropenia cíclica, que puede ser en la infancia o en el inicio de la fase adulta.

Fiebre Familiar del Mediterráneo - La fiebre familiar del Mediterráneo (FFM) es el tipo más comun de los síndromes de fiebres periódicas. La FFM es una disfunción autosómica recesiva caracterizada por episodios de cuadros febriles, con uno a tres días de fiebre, y en la mayoría de los casos se acompaña de dolores abdominales, pleuritis y artralgias/artritis, serositis, y sinovitis. Los cuadros son seguidos por una elevación de la cuenta de los glóbulos blancos periféricos en los exámenes en la fase aguda, mientras que el líquido de las articulaciones inflamadas muestra leucocitosis con predominio de neutrófilos. El diagnóstico se sugiere fuertemente por la característica étnica del paciente: judíos sefardis, armenios, norte africanos y turcos, con menor potencial en judíos asquenazes. Apesar de esto, algunos individuos fuera de estos grupos también pueden estar afectados.

Los pacientes con la FFM poseen una mutación en el gen MEFV codificador de la proteína pirina que es también conocida como maresnostrina. Se cree que la inflamación en la FFM aparece y se queda permanentemente, en parte, en virtud de la función clave de la pirina que es la de regular la producción de interleuquina-1 beta (IL-1b), un mediador que también esta implicado en muchas otras alteraciones auto-inflamatorias. La IL-1b es una citoquina pro-inflamatoria potente capaz de causar fiebre cuando se administra en dosis de nanogramos en el hombre. Se sintetiza como un propeptídeo inactivo y debe ser fragmentada para asumir su forma activa. Esa fragmentación ocurre en un complejo multiprotéico que hace posible la activación proteolítica de la pro-IL-1b por IL-1 convirtiendo la enzima ICE. Ese complejo es conocido como inflamación.

Todos los pacientes identificados con la FFM muestran la pirina mutante más que la ausencia franca de la proteína, sugiriendo que la deficiencia completa de pirina es incompatible con la sobrevida. Además de un efecto inflamatorio, la apoptosis de las células inflamatorias, incluyendo a los macrófagos, es también anormal. Otros efectos de las mutaciones en el gen MEFV de la FFM también han sido identificados.

El diagnóstico de FFM se hace en base al cuadro clínico compatible y puede ser confirmado através de exámenes genéticos para mutaciones en el gen MEFV. Criterios clínicos también han sido propuestos y pueden adecuarse para el diagnóstico en lugares donde los exámenes genéticos no estén disponibles aun o sean muy caros. En el caso de una sospecha clínica de FFM una alternativa razonable es la terapia empírica con la colchicina, iniciandose con 0.6 a 1.2 mg al

dia, y aumentando, si se tolera, visto que la FFM es el único síndrome de fiebre periódica con respuesta favorable a este agente.

El tratamiento de pacientes con FFM con la colchicina es esencial para prevenir la amiloidosis (AA) reactiva de depósito de fragmento de proteína A amiloide sérica (SAA), una complicación encontrada en más de 30% de los pacientes con FFM no tratados. La incidencia de amiloidosis (AA) en pacientes con FFM depende de la circunstancia genética y ambiental y de la mutación particular del gen MEFV.

Síndrome de fiebre periódica asociada al receptor TNF 1

La segunda fiebre periódica en la cual fue descrito un defecto genético, con el receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNF) asociado al síndrome periódico (TRAPS), y conocida como fiebre familiar de Hibernia (acomete irlandeses y escoceses en especial) o fiebre periódica familiar. La genética, manifestaciones clínicas, patogénicas, pronóstico y tratamiento de la TRAPS serán discutidos detalladamente en otra oportunidad.

Un breve resumen: al contrario de la FFM, la TRAPS es hereditaria en un modelo autosómico dominante con penetración incompleta. Los pacientes pueden presentarla desde la infancia hasta los 40 años o más tarde, aunque más de la mitad desarrolle los síntomas en la primera década de vida. Apesar de que la mayoría de los pacientes sean irlandeses y descendientes de escoceses, otras etnias también están representadas. Las crisis comunmente permanecen por lo menos cinco dias y frecuentemente continuan por mas de dos semanas. Se acompañan típicamente por conjuntivitis y edema periorbitario, además de mialgias migratorias focales, erupciones cutáneas, dolor abdominal y ocasionalmente por monoartritis. Las erupciones cutaneas pueden tomar una forma relativamente característica, con un área eritematosa única o múltiple que puede diseminarse distalmente.

Las deficiencias genéticas en la TRAPS residen en los genes que codifican al receptor 55 kDa para el factor de necrosis tumoral (el gen TNFR1). La respuesta a la colchicina es inferior, diferentemente de lo que se nota en los pacientes con FFM. El tratamiento con anti-inflamatorios no-esteroides, glucocorticoides, etanercepte y anakinra ha sido usado para los episodios agudos, prevenir la recurrencia y reducir la probabilidad de desarrollo de amiloidosis.

Síndrome de la Hiper-IgD - El síndrome de hipergamaglobulina D (HIDS) es un síndrome autosómico recesivo, con fiebre periódica, más prevalente entre pacientes de origen alemán y francés, apesar de existir también un aumento de la incidencia entre los italianos. Los pacientes presentan una mutación en el gen MVK que codifica al melavonato quinase. En parte, la deficiencia de melavonato quinase causa síntomas característicos y las anomalías en la inmunoglobulina son inciertas, pero pueden ser mediadas por el exceso de producción de IL. Mas de 2/3 de los pacientes la presentan en el primer año de vida, con episodios de cuadros febriles que permanecen de tres a siete dias acompañados, en la mayoría de los casos, por escalofrios, linfadenomegalia cervical, dolores abdominales, vómitos y/o diarrea. Los otros síntomas que pueden aparecer son la cefalea, artralgias/artritis, ulceración aftoide, erupciones pleomórficas y esplenomegalia. Los surtos febriles pueden ser precipitados por la vacunación, infecciones virales, trauma y estres. El diagnóstico de HIDS se sugiere por la presencia del cuadro

clínico descrito anteriormente. Muchos de los pacientes con HIDS muestran anomalías característica en las inmunoglobulinas, incluyendo niveles elevados de IgD (>100 IU/ml) y 80% de estos también presentan IgA elevada, aunque algunos pacientes no presenten esas anomalías, particularmente en los primeros años de vida. Los exámenes de fase aguda como VES y PCR aumentan considerablemente con las fiebres, entretanto, apesar del nivel elevado de proteína A amiloide sérica (SAA), los cuadros de amiloidosis son muy raros.

Los exámenes genéticos para mutaciones comunes en el MVK estan disponibles. Varios agentes son utilizados para el tratamiento y prevención de los surtos febriles incluyendo colchicina, glicocorticoides, inmunoglobulina intravenosa, anti-inflamatorios no hormonales, etanercepte y anakinra.

Síndrome PFAPA - Los síndromes de las fiebres periódicas, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA) son de presencia relativamente comun en Reumatología e Infectología Pediátrica, y Otorrinolaringología clínica. El síndrome PFAPA permanece indefinido en cuanto a la patogenia, y su diagnóstico se hace en base a su presentación clínica típica con la exclusión de otras causas. Los episodios febriles se inician abruptamente y permanecen de tres a seis dias en los primeros años de la infancia y se acompañan por uno o mas de los siguientes: faringitis (exsudativa o no exsudativa), ulceración aftoide moderada, linfadenomegalía, escalofrios, fatiga, cefalea y dolor abdominal moderado. Entre los episodios los pacientes se encuentran sanos y crecen normalmente. La fiebre reaparece con una periodicidad aproximada de 28 dias. Los signos de leucocitosis y aumento de los exámenes inflamatorios de la fase aguda ocurren intensamente, pero regresan al normal entre un episodio y otro. El diagnóstico de PFAPA requiere la exclusión de infecciones recurrentes, neutropenia cíclica y de otros síndromes acompañados por fiebres periódicas. Un niño con episodios febriles en intervalos regulares, no seguidos por neutropenia y ganancia suficiente de peso y con una historia clínica compatible, puede ser diagnosticado preliminarmente con PFAPA. Felizmente, muchos pacientes con PFAPA dejan de presentar los episodios febriles con el tiempo, y no tienen consecuencias a largo plazo.

El tratamiento de esta disfunción benigna se dirige al alivio de los sintomas. Las crisis pueden ser generalmente abortadas con el uso de corticoides (prednisona 1 - 2mg/kg en dosis única diaria durante tres dias). La cimetidina en dosis de 2 - 4mg/kg/día dividida en dos tomas diarias puede prevenir las crisis en un grupo selecto de pacientes que responden mal al tratamiento terapeutico con el corticoide y debe ser usada por seis a ocho meses. Su mecanismo parece ser el de regulador inmunológico, aumentando la producción de interferon y modulando la liberación de citoquinas y del factor quimiotáctico de los neutrófilos.

La tonsilectomia también ha sido preconizada principalmente cuando hay hipertrofia de la tonsila palatina.

Síndromes periódicos asociados a la criopirina

La fiebre es habitualmente el mayor signo auxiliar en tres enfermedades auto-inflamatorias, conocidas colectivamente como síndromes periódicos asociadas a la criopirina (CAPS): síndrome auto-inflamatoria familiar al frio (FCAS), síndrome Muckle-Wells (MWS) y enfermedad inflamatoria multisistémica

de inicio neonatal (NOMID). Ese grupo de afecciones auto-inflamatorias son todas originarias de una mutación en un único gen, CIAS1 en el cromosoma 1, codificador de la proteína llamada de criopirina (también conocida como NALP3 y PYPAF1).

Criopirina - La criopirina sirve como un puente para la reunión de la IL-1 inflamatoria con el complejo multiproteico responsable por la fragmentación de IL-1 beta de un precursor inactivo para la IL-1 beta activada, o sea, en una citoquina pró-inflamatoria potente. Los puntos de mutaciones en CIAS1 se caracterizan por promover formaciones aberrantes de inflamación y producción inapropiada de IL-1 beta activada, haciendo posible la pérdida de la auto-inhibición de la proteína criopirina mutante. Las diferencias fenotípicas entre CIAS1 asociada a enfermedades auto-inflamatorias, probablemente, reflejan en gran parte un impacto diferenciado de mutaciones en la actividad inflamatoria, modulada por circunstancias genéticas individuales. Los límites entre esos tres síndromes no son claros y los pacientes pueden presentar cuadros de mas de una disfunción con penetrancia variada.

Síndrome auto-inflamatorio familiar al frio

El síndrome auto-inflamatorio familiar al frio (FCAS), habitualmente, conocido como urticaria familiar al frio, es el menor de los disturbios asociados a la criopirina. Es una patologia poco comun en que la exposición generalizada al frio, tal como cuarto con aire acondicionado, resulta en respuesta estereotipada de inflamación sistémica, incluyendo fiebre, lesiones urticariformes, secreción conjuntival y artralgias. Los síntomas, comunmente, se desarrollan en los primeros años de vida y ocasionalmente en recién-nacidos. Los surtos febriles se inician pocas horas despues a la exposición y habitualmente cesan en 24 horas, aunque una variación considerable sea observada entre los individuos siendo también dependiente del tiempo de duración de la exposición al frio. La presencia de conjuntivitis ayuda a la distinción entre la FCAS y otros disturbios de las fiebres periódicas. Los pacientes pueden sufrir erupciones cutaneas diarias, fatiga, cefalea y mialgias, principalmente durante el atardecer y el inicio de la noche, aunque no haya exposición a frio. El origen de la influencia del frio en esta inflamación es desconocido.

El tratamiento con colchicina generalmente es eficaz, al contrario de lo que ocurre con el receptor antagonista IL-1, la anakinra, pudiendo prevenir el surto febril inducido por el frio y reducir los sintomas diarios. Excepcionalmente, la FCAS crónica no tratada puede llevar a una amiloidosis secundaria (AA) en el síndrome auto-inflamatorio familiar al frio.

Síndrome de Muckle-Wells - El síndrome de Muckle-Wells (MWS) es una condición rara caracterizada por episodios intermitentes de fiebre, erupción urticariforme y dolores en las articulaciones (artralgias o artritis). El paciente también presenta sordera o disacusia sensorineural progresiva y amiloidosis con nefropatia. Los episodios febriles ocurren en intervalos irregulares a cada semana, permaneciendo por 12 a 36 horas antes de la resolución espontánea. La edad de inicio es variable. Los factores desencadenantes varían, pero pueden incluir calor o frio. La pérdida auditiva sensorineural, de patogenesis incierta, se inicia en la

infancia y puede ser profunda. La amiloidosis ocurre solamente en un grupo de los pacientes. Las mutaciones del gen CIAS1 implicadas en la MWS pueden ser distinguidas o sobrepuestas a aquellas que causan FCAS.

El tratamiento con antagonista IL-1, anakinra, puede controlar efectivamente la inflamación sistémica, potencializando el riesgo de efecto amilóide mediado através de la normalización de los niveles de proteína amilóide sérica A. Apesar de esto, el impacto de la pérdida auditiva permanece incierto en el síndrome de Muckle-Wells.

Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal - La enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID) también se conoce como síndrome crónica infantil neurológica cutánea articular (CINCA). Es una de las afecciones auto-inflamatorias más graves asociadas al CIAS1. El cuadro clínico incluye una lesión eritematosa migratoria similar a la urticaria, fiebre, retraso del crecimiento, anomalías faciales con la frente amplia, protuberancia ocular y nariz en silla. Ellas son características y generalmente se desarrollan al nacer o próximo al nacimiento. Otras manifestaciones son meningitis crónica, atrofia cerebral, uveítis, linfadenomegalia y hepatoesplenomegalia. Los dolores en los miembros y articulaciones son comunes así como una proliferación cartilaginosa exuberante en crecimiento de placas y epífisis semejantes a tumores. La NOMID puede causar muerte prematura e inflamación crónica llevando a amiloidosis (AA). El tratamiento con anakinra han mostrado eficiencia para los signos y síntomas relacionados a la inflamación en algunos casos, pero no en todos ellos, apesar de que las anomalías en las articulaciones y huesos pueden tener respuesta menor a ese agente. Otros agentes utilizados en informes de casos, que pueden ser ventajosos, incluyen la talidomida y un anticuerpo monoclonal humanizado anti-interleucina-6.

Resumen

Las enfermedades auto-inflamatorias constituyen una familia de alteraciones caracterizadas por la activación aberrante de la vía inflamatoria en la ausencia de auto-inmunidad dirigida al antígeno. Se incluyen los síndromes de las fiebres periódicas: fiebre familiar del Mediterráneo (FFM), síndrome periódica asociada al receptor 1 del factor de necrosis tumoral (TNF) (TRAPS), síndrome Hiper-IgD y fiebres periódicas, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (PFAPA), y los tres síndromes sobrepuestos relacionados a las mutaciones en la proteína criopirina: síndrome auto-inflamatoria familiar al frío (FCAS), síndrome Muckle-Wells (MWS) y enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (NOMID).

Hay un crecimiento de la convergencia entre enfermedades auto-inflamatorias y síndromes que tradicionalmente han sido consideradas como auto-inmunes, incluyendo a Enfermedad de Crohn y la sarcoidosis. Algunas tendencias auto-inflamatorias pueden ser benéficas para los hospederos en determinados locales, un fenómeno que puede ser llevado en consideración para la relativa frecuencia de alelos tales como aquellos causantes de la fiebre familiar del Mediterraneo (FFM) en ciertas partes del mundo.

Lecturas recomendadas

- 1- Stojanov, S, Kastner, DL. Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:586.
- 2- Simon, A, van der, Meer JW, Vesely, R, et al. Approach to genetic analysis in the diagnosis of hereditary autoinflammatory syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:269.
- 3- Drenth, JP, van der, Meer JW. The inflammasome--a linebacker of innate defense. *N Engl J Med* 2006; 355:730.
- 4- Hull, KM, et al. The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:349.
- 5- Van der, Meer JW, Vossen, JM, Radl, J, et al. Hyperimmunoglobulinaemia D and periodic fever: a new syndrome. *Lancet* 1984; 1:1087.
- 6- Hawkins, PN, Lachmann, HJ, McDermott, MF. Interleukin-1-receptor antagonist in the Muckle-Wells syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:2583.
- 7- Mirault, T, Launay, D, Cuisset, L, et al. Recovery from deafness in a patient with Muckle-Wells syndrome treated with anakinra. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1697.
- 8- 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.