

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

¿Qué son las enfermedades autoinflamatorias?

También se las conoce como síndromes periódicos, y consisten en un grupo de enfermedades, caracterizadas por la presencia de episodios recurrentes de fiebre y de inflamación, sin que halla una infección que explique los síntomas que aparecen en ausencia de causas infecciosas o tumorales.

- ¿Cuál es el origen? ¿Por qué se producen?

Son enfermedades producidas por alteraciones genéticas, es decir que aparecen porque una determinada porción de los genes ha sido modificada por un tipo de accidente denominado mutación. Los genes, que se encuentran en cada una de nuestras células, contienen la información para decirle al cuerpo como fabricar proteínas. Este defecto en los genes hace que cambie su función y lleva a producir proteínas anormales, las cuáles alteran la respuesta inflamatoria del cuerpo, descontrolándola. En consecuencia se produce fiebre, en general asociada a otras manifestaciones tales como inflamación de las articulaciones, rash o manchas en la piel, ojo rojo, serositis (derrame pericárdico o pleural), durante un período limitado. Los episodios de inflamación son recurrentes durante años. La frecuencia o posibilidad de aparición de estas enfermedades es baja. No son enfermedades contagiosas.

El gen responsable de la Fiebre Mediterranea Familiar (FMF), denominado MEFV, contiene la información necesaria para producir una proteína que participa en el control de la inflamación. Si este gen tiene una mutación (alteración de su estructura), como sucede en la FMF, esta regulación no puede ser llevada a cabo correctamente, y los pacientes sufren episodios recurrentes de fiebre elevada.

- ¿Son enfermedades hereditarias?

Si. En las células de todos nosotros hay 2 copias de cada gen. Una copia se hereda de la madre y la otra del padre. La mutación puede estar ya presente en los padres (modo recesivo o dominante) o puede aparecer al momento de la concepción (mutación de novo).

La herencia puede entonces ser de dos tipos diferentes:

- Recesiva. Significa que el niño heredó los 2 genes afectados de ambos padres para desarrollar la enfermedad.
- Dominante. En este caso basta que el niño herede uno de los dos genes afectados (de uno de los padres) con la mutación para que se produzca la enfermedad.

- ¿Cómo se efectúa el diagnóstico de las enfermedades autoinflamatorias hereditarias?

El diagnóstico se basa en las características clínicas del cuadro clínico de cada paciente. Los análisis de sangre son importantes en el diagnóstico de los ataques de las diferentes enfermedades auto inflamatorias ya que permiten detectar la existencia de inflamación. Para ello se utiliza la velocidad de sedimentación, la Proteína C Reactiva (PCR) el recuento de glóbulos blancos y el fibrinógeno. Estos análisis se repiten cuando el niño se encuentra asintomático para observar si se han normalizado, lo que ocurre en la tercera parte de los enfermos; lo más habitual, sin embargo, es que persista algo elevado aunque sus valores hayan disminuido significativamente. El análisis molecular o genético permite detectar la presencia de las mutaciones implicadas en el desarrollo de las enfermedades auto inflamatorias, y se estudian en quienes se sospecha que pueden padecerlas según las características del cuadro clínico. El diagnóstico se confirma cuando el paciente evidencia ser portados de las mutaciones. Sin embargo, conviene tener presente que sólo un porcentaje variable los pacientes presenta alguna de las mutaciones descritas hasta la fecha, lo que implica que en un número significativo de pacientes no se halla ninguna. Por tanto, a la vista de las limitaciones del diagnóstico genético (que además no se halla disponible en cada

centro de cada país), en primera instancia el diagnóstico de éstas continua siendo clínico.

- ¿Cuáles son las enfermedades más conocidas?

Fiebre Mediterránea Familiar (FMF)

Usualmente comienza en la infancia, y afecta generalmente a sujetos con ancestros originarios de la cuenca del Mediterráneo y de Oriente Medio, incluyendo a judíos (especialmente sefardíes), turcos, árabes y armenios. En estas poblaciones 1 de cada 200 personas desarrollan la enfermedad, y cerca de 1 cada 5 personas pueden ser portadores de los defectos genéticos sin que aparezcan manifestaciones de FMF. La enfermedad tiene un patrón de herencia recesivo. El gen responsable de la FMF, denominado MEFV, contiene la información necesaria para producir una proteína que participa en el control de la inflamación. Si este gen tiene una mutación (alteración de su estructura), como sucede en la FMF, esta regulación no puede ser llevada a cabo correctamente, y los pacientes sufren episodios recurrentes de fiebre elevada. Los pacientes con FMF sufren de episodios recurrentes de fiebre, más comúnmente asociados a dolor abdominal debido a inflamación de la cavidad abdominal (peritonitis), artritis (articulaciones hinchadas y dolorosas), dolor torácico (por pleuresía) y rash en la piel (lesiones semejantes a erisipela: hinchazón, enrojecimiento, calor y mucho dolor). Los episodios son autolimitados (desaparecen solos), y duran de 1 a 4 días. Los pacientes se recuperan completamente al final de cada episodio, encontrándose totalmente normales entre los mismos. Asimismo, vasculitis (enfermedades caracterizadas por inflamación de los vasos sanguíneos) como la púrpura de Schönlein-Henoch y la Poliarteritis Nodosa se describen con mayor frecuencia en niños con FMF. La complicación más importante de la FMF, el desarrollo de amiloidosis, se produce mayormente en los pacientes no tratados. El amiloide es una proteína especial que se deposita en ciertos órganos (riñones, hígado, intestino, piel, y corazón) causando una pérdida progresiva de su función, especialmente de los riñones. El tratamiento consiste en la administración de colchicina, un medicamento desprovisto

de efectos secundarios significativos. *Una vez que se hace el diagnóstico el niño tiene que recibir esta medicación durante toda su vida.* Si el tratamiento se realiza correctamente el 60% de los pacientes deja de tener episodios, el 30% tiene una mejoría parcial, y el 5-10% no tiene respuesta. Este tratamiento no sólo controla los brotes de FMF sino que también elimina el riesgo de amiloidosis. Por ello es fundamental la importancia de tomar la medicación, todos los días y a la dosis indicada. El cumplimiento del tratamiento es de suma importancia, ya que si se realiza adecuadamente, la calidad y la expectativa de vida serán normales.

TRAPS: Síndrome Periódico Asociado al Receptor del TNF (Factor de Necrosis Tumoral), o Fiebre Hiberniana Familiar.

El TRAPS es una enfermedad hereditaria rara. El inicio de los síntomas se produce al final de la infancia o durante la vida adulta. Aunque los primeros casos fueron descritos en familias de origen Irlandés o Escocés, se ha identificado la enfermedad en personas de diferentes etnias. La enfermedad evoluciona en brotes, de frecuencia o periodicidad impredecibles, durante toda la vida del individuo. El TRAPS tiene un patrón de herencia dominante, lo que significa que puede darse en más de un miembro de cada generación de una familia. El TRAPS se debe a una anomalía hereditaria de la proteína conocida como Receptor del Factor de Necrosis Tumoral (o TNFR). Esta anomalía produce un aumento exagerado de la respuesta inflamatoria aguda normal del paciente, lo que explica sus síntomas: fiebre, escalofríos y dolor. En condiciones normales el receptor frena la magnitud de la inflamación producida por una proteína llamada Factor de Necrosis Tumoral (TNF). Los síntomas principales son ataques recurrentes de fiebre que duran de 2 a 3 semanas y se asocian a escalofríos y dolor muscular en el tronco y en los brazos, que aumentan de intensidad y se desplazan a otras partes de los miembros. La erupción de la piel típica es roja y dolorosa, ya que ella y los músculos subyacentes (que están debajo de la erupción) están inflamados. La conjuntivitis y la hinchazón alrededor del ojo son bastante características. También pueden presentar dolor abdominal y torácico, por inflamación de la membrana que recubre al corazón (pericarditis). La amiloidosis es la complicación más grave del TRAPS, aunque sólo se produce en

una minoría de casos. Se manifiesta por la aparición de grandes cantidades de proteínas en la orina y la progresión a una insuficiencia renal. En la actualidad ningún tratamiento puede prevenir o curar la enfermedad. Los antiinflamatorios no esteroides pueden aliviar los síntomas durante los ataques. Los corticoides en altas dosis son a menudo efectivos, pero su uso prolongado tiene importantes efectos secundarios. En algunos pacientes el bloqueo selectivo de la proteína TNF al principio de un brote ha demostrado buenos resultados (drogas inhibidoras del TNF).

SÍNDROME HIPER IgD

Síndrome Febril Periódico asociado a deficiencia de Mevalonato kinasa, o HIDS (Hyper IgD Syndrome).

Los síntomas suelen comenzar en la primera infancia, esencialmente durante el primer año de vida. Es más común en Europa Occidental (Francia y Holanda), aunque ha sido descrito en pacientes de otras razas. La enfermedad tiene un patrón de herencia recesivo. El gen afectado se llama MVK y contiene las instrucciones para la formación de una proteína específica llamada mevalonato kinasa. Esta proteína facilita una reacción química en el cuerpo, la transformación de un compuesto llamado mevalonato a otro llamado fosfomevalonato. Este es uno de los pasos iniciales en la producción de un grupo importante de moléculas en nuestro cuerpo, entre las que se encuentra el colesterol. Las enzimas genéticamente defectuosas afectan al metabolismo de nuestro cuerpo. En la forma leve (HIDS) la actividad enzimática es el 1-10% de lo normal. La gravedad de la enfermedad está relacionada con la severidad del déficit de la enzima. La forma más severa de HIDS es una enfermedad muy rara que se halla presente al nacimiento y que se llama aciduria mevalónica. Los ataques de inflamación pueden aparecer espontáneamente o ser provocados por tensión emocional, infecciones, ciclo menstrual ó por las vacunaciones de la infancia. Los pacientes tienen ataques repetidos de fiebre alta, exantemas (erupciones cutáneas), aumento del tamaño de los ganglios linfáticos del cuello, vómitos, dolor abdominal y diarrea. Durante los ataques hay una inflamación generalizada, que produce fiebre, pérdida de apetito y malestar. Los ataques de fiebre duran de 5 a 7 días, y se repiten cada 2-12 semanas. Empiezan de

forma brusca, habitualmente con escalofríos, palidez o incluso coloración azulada en los labios, dedos de las manos y de los pies, sensación de frío y, ocasionalmente, convulsiones febriles. También es frecuente que se quejen de dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea. Puede haber erupciones cutáneas, llagas dolorosas en la boca y dolores articulares; el hallazgo más llamativo, sin embargo, es el aumento del tamaño de los ganglios del cuello y de otras regiones. Los análisis pueden demostrar una elevación de los parámetros de inflamación (eritrosedimentación y PCR durante los ataques. Los niveles de Inmunoglobulina D (una defensa circulante) en suero están con frecuencia elevados, aunque pueden ser normales en los primeros años de la enfermedad (menores de 3 años de vida). Algunos pacientes han mejorado con antiinflamatorios no esteroides o con corticoides. Otras drogas están siendo investigados en la actualidad (inhibidores de TNF y simvastatina).

-CRIOPIRINOPATIAS.

Incluye 3 entidades: CINCA/NOMID, enfermedad de Muckle-Wells y Urticaria familiar por frío, y todas están vinculadas a defectos en el gen CIAS1.

CINCA/NOMID Síndrome Inflamatorio Crónico Neurológico, Cutáneo y Articular.

CINCA es una enfermedad muy rara, probablemente se han descrito menos de 100 casos en todo el mundo. En la mitad de los casos se puede encontrar una mutación en un gen conocido como CIAS1. Este gen contiene la información necesaria para fabricar una proteína llamada criopirina. Cuando esta proteína está defectuosa es responsable de una alteración de la respuesta inflamatoria del organismo. En el CINCA el gen se afecta en el momento de la concepción (mutación de novo). La enfermedad se manifiesta en los primeros días a meses de vida. Alrededor de la mitad de los niños con CINCA nacen prematuramente. El primer síntoma de la enfermedad es una erupción cutánea (ronchas como una urticaria), sin picazón. Luego aparece hinchazón transitoria de las articulaciones. En algunas formas graves (menos del 50%) puede verse un crecimiento excesivo del cartílago de crecimiento, de los extremos del hueso o de la rótula, que

produce una deformidad articular y alteraciones en las radiografías. El tercer componente de la enfermedad es el neurológico. Es frecuente que el cráneo esté ligeramente aumentado de tamaño, o que se produzca un retraso en el cierre de la fontanela anterior. Pueden experimentar dolores de cabeza crónicos por inflamación crónica de las meninges. Con el tiempo se pueden producir alteraciones oculares y disminución de la visión y un grado variable de sordera neurosensorial. El CINCA también produce un retraso del crecimiento progresivo y alteraciones de las extremidades. Así, los niños mayores tienen unas manos cortas y gruesas, con los dedos de las manos y de los pies “en palillo de tambor”. La enfermedad varía desde formas muy leves a muy graves. El tratamiento del CINCA no es curativo sino sintomático, para lo que se usan antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, y analgésicos. Los ensayos con medicaciones que bloquean a la proteína inflamatoria Interleuquina-1 vinculada con las manifestaciones de la enfermedad ha mostrado resultados promisorios. La rehabilitación física es extremadamente importante cuando existe deformidad articular; con el tiempo puede resultar necesario la utilización de férulas y de ayudas para la deambulaci3n, otras veces precisan cirugía ortopédica. Los niños con CINCA pueden tener alteraciones del crecimiento durante el curso de la enfermedad. Su pron3stico funcional depende de la severidad de la afectaci3n articular, mientras que el pron3stico a largo plazo tambi3n depende de la gravedad de la meningitis cr3nica.

SÍNDROME de MUCKLE-WELLS (MWS) y URTICARIA FAMILIAR por FRÍO (FCU)

Son enfermedades propias de niños mayores o adultos, y como en CINCA, en alrededor de la mitad de los casos no hay mutaciones detectadas en el gen CIAS1.

A diferencia de lo que sucede en el CINCA, tanto en el MWS como la FCU es frecuente que varios miembros de una misma familia tengan la enfermedad. Su herencia es dominante. Estas enfermedades se presentan con fiebre, rash de tipo urticariano desencadenado por el frío, dolor o inflamaci3n articular. A largo plazo se puede producir sordera.

- ¿Hay enfermedades periódicas de causa no hereditaria o genética?

Sí, y el más conocido de ellos es el síndrome PFAPA.

SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA, AFTAS, FARINGITIS Y ADENITIS o Síndrome PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Pharyngitis, Adenitis) ó Síndrome de Marshall

PFAPA es la abreviatura en inglés de Síndrome de Fiebre Periódica, Estomatitis Aftosa, Faringitis y Adenitis cervical. La frecuencia del PFAPA es desconocida. No es una enfermedad de causa infecciosa (no es contagiosa) ni genética. Comienza antes de los 5 años de edad. Durante los períodos febriles el sistema inmune (sistema de defensa contra las infecciones) de los niños con la enfermedad se activa y produce una respuesta inflamatoria autolimitada (que termina sola), con fiebre e inflamación de la boca o del cuello. El síntoma principal es la fiebre recurrente acompañada de dolor de garganta, llagas en la boca y/o aumento de tamaño de los ganglios cervicales. Los episodios febriles se presentan de forma brusca y duran poco, habitualmente de 3 a 6 días. Durante los episodios el niño aparece muy enfermo y se queja de al menos uno de los tres síntomas descritos anteriormente. Los episodios febriles se repiten cada pocas semanas (en general 1 vez por mes). En los períodos que transcurren entre los episodios el niño no tiene ningún síntoma y su actividad es normal. El desarrollo del niño, que parece completamente sano entre los episodios, es absolutamente normal. No hay ningún análisis o prueba de imagen específica para el diagnóstico de PFAPA, sino que éste se realiza por su presentación clínica. Para confirmar el diagnóstico es necesario excluir otras enfermedades que se presentan con síntomas similares (Infecciones, otras enfermedades periódicas) .Los síntomas no suelen responder al paracetamol o a los antiinflamatorios no esteroides. En cambio, una sola dosis de prednisona dada al inicio de los síntomas ha demostrado acortar su duración; desafortunadamente, el intervalo de tiempo que transcurre entre los episodios también se puede reducir con este tratamiento. En algunos

pacientes se puede valorar el realizar una amigdalectomía. La enfermedad puede durar unos pocos años, ya que con el tiempo el intervalo entre los episodios de fiebre se incrementa para, finalmente, desaparecer. A largo plazo, por tanto, el PFAPA es autolimitado desapareciendo generalmente antes de la edad adulta. El crecimiento y el desarrollo del niño habitualmente tampoco se ven afectados.